

B

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. August 2001 (16.08.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/58875 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 215/48, A61K 31/47, A61P 25/32

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/00588

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. Januar 2001 (19.01.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 05 302.5 7. Februar 2000 (07.02.2000) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

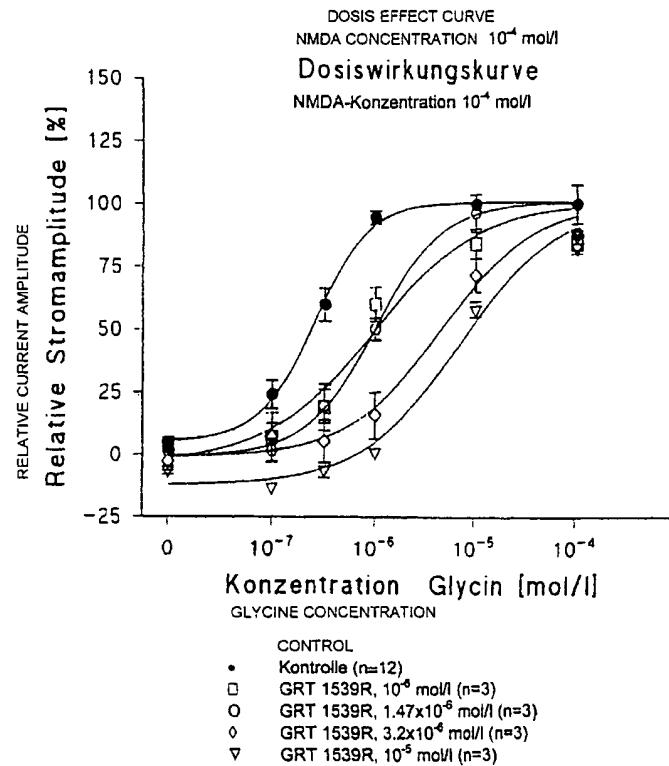
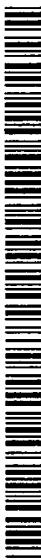
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): GERLACH, Matthias [DE/DE]; Pfarrgasse 1, 63636 Brachttal (DE). PRZE-WOSNY, Michael [DE/DE]; Suermondtplatz 3, 52062 Aachen (DE). ENGLBERGER, Werner [DE/DE]; Sonnenweg 1, 52223 Stolberg (DE). REISSMÜLLER, Elke [DE/DE]; Astastrasse 36, 33617 Bielefeld (DE). BLOMS-FUNKE, Petra [DE/DE]; Scherberger Strasse 5, 52146 Würselen (DE). MAUL, Corinna [DE/DE]; Oppenhoffallee 83-85, 52066 Aachen (DE). JAGUSCH, Utz-Peter [DE/DE]; Bismarckstrasse 161, 52066 Aachen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED 1,2,3,4- TETRAHYDROQUINOLINE-2-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 1,2,3,4-TETRAHYDROCHINOLIN-2-CARBONSÄUREDERIVATE



WO 01/58875 A2

(57) Abstract: The invention concerns substituted 1,2,3,4- tetrahydroquinoline-2-carboxylic acid derivatives, a method for the production of said derivatives, their use in the production of medicaments and medicaments containing said compounds.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate, sowie Verfahren zu deren Herstellung, deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen.

B2



LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) **Bestimmungstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

5

Substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate, sowie Verfahren zu deren Herstellung, deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und Arzneimittel enthaltend
10 diese Verbindungen.

Die Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an gut wirksamen Schmerztherapien für eine patientengerechte und zielorientierte
15 Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist. Dies zeigt sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen
20 sind.

Klassische Opioide wie Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten Nebenwirkungen z.B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation und Toleranzentwicklung limitiert. Außerdem sind sie bei neuropathischen oder inzidentiellen Schmerzen, unter denen insbesondere Tumorpatienten
25 leiden, weniger wirksam.

Opioide entfalten ihre analgetische Wirkung durch Bindung an membranständige Rezeptoren, die zur Familie der sogenannten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehören. Die biochemische und pharmakologische Charakterisierung von Subtypen dieser Rezeptoren hat nun die Hoffnung geweckt, daß subtypenspezifische Opioide über ein anderes Wirkungs-

/Nebenwirkungsprofil als z.B. Morphin verfügen. Weitere pharmakologische Untersuchungen haben inzwischen die Existenz mehrerer Subtypen dieser Opioidrezeptoren (μ_1 , μ_2 , κ_1 , κ_2 , κ_3 , δ_1 und δ_2) wahrscheinlich gemacht.

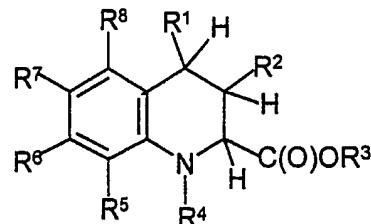
5 Daneben gibt es weitere Rezeptoren und Ionenkanäle, die wesentlich an dem System der Schmerzentstehung und Schmerzweiterleitung beteiligt sind. Besonders wichtig ist dabei der NMDA-Ionenkanal: Über ihn läuft ein wesentlicher Teil der Komunikation von Synapsen ab. Durch diesen Kanal wird der Calcium-Ionenaustausch zwischen neuronaler Zelle und seiner
10 Umgebung gesteuert.

Kenntnisse über die physiologische Bedeutung von Ionenkanal-selektiven Substanzen sind durch die Entwicklung der patch-clamp-Technik gewonnen worden. So läßt sich eindeutig die Wirkung von NMDA-Antagonisten auf den
15 Einfluß von Calcium-Ionen in das Zellinnere nachweisen. Es stellte sich auch dabei heraus, daß diese Substanzen über ein eigenständiges antinociceptives Potential verfügen (z.B. Ketamin). Wichtig dabei ist, daß der Wirkmechanismus ein ganz anderer ist, wie beispielsweise bei den Opianen, denn durch NMDA-Antagonisten wird direkt in den entscheidenden
20 Calciumhaushalt der Zellen bei der Schmerzweiterleitung eingegriffen. Daher besteht erstmalig die Möglichkeit, die Behandlung von neuropathischen Schmerzformen erfolgreich durchzuführen.

Verschiedene NMDA-Antagonisten, wobei es sich in diesem Falle um
25 Tetrahydrochinolinderivate handelte, wurden bereits in den Artikeln J. Med. Chem. (1992) 35, 1954-1968, J. Med. Chem. (1992) 35, 1942-1953 und Med. Chem. Res. (1991) 1; 64-73 sowie den Patentanmeldungen EP 386 839, WO 97/12879 A1, WO 98/07704 A1 und WO 98/42673 A1 beschrieben. Dabei wurde insbesondere in den Patentanmeldungen eine Vielzahl von möglichen
30 Indikationen angegeben, unter anderen auch die Schmerztherapie. Die Wirksamkeit und Verwendbarkeit dieser Substanzen ist allerdings weiter offen, so daß hier ein Bedarf nach weiteren Substanzen besteht.

Eine der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand darin, analgetisch wirksame Substanzen, insbesondere NMDA-Antagonisten, zur Verfügung zu stellen, die sich zur Schmerztherapie - insbesondere auch chronischer und neuropathischer Schmerzen - eignen. Darüber hinaus sollten diese
5 Substanzen möglichst wenig Nebenwirkungen wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Abhängigkeit, Atemdepression oder Obstipation aufweisen.

Entsprechend sind Gegenstand der Erfindung substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I, in Form
10 ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren,



15

20

worin

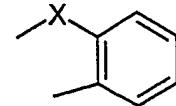
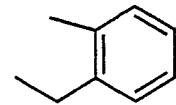
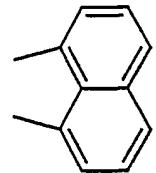
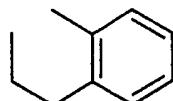
entweder

25 \mathbf{R}^1 und \mathbf{R}^2 zusammen jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

$-(\text{CH}_2)_n-$ mit $n = 3-10$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$,

-CH=CH-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH=CH-CH₂-,
 -CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-,
 5 -O-CH₂-CH₂-,
 -O-CH₂-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-O-CH₂-,
 -CH₂-CH₂-O-CH₂-,

10

 $X = O, S.$

15

bilden,

 R^3 ausgewählt ist aus

20 H; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt,

5 einfache oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfache oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfache oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^4 ausgewählt ist aus

10 R^{4a} oder ZR^{4a} mit Z = C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfache oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, mit R^{4a} ausgewählt aus

15 H; C₁-C₁₂-Alkyl, C₂-C₁₂-Alkenyl oder C₂-C₁₂-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfache oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfache oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfache oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20 25 C(O)R⁹, C(O)OR⁹, C(S)R⁹, C(S)OR⁹ bzw. S(O₂)R⁹ mit R⁹ ausgewählt aus

30 H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfache oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfache oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfache oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl,

jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, insbesondere Phenethyl, 1-Adamantyl, 2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2-,3- oder 4-Pyridyl; Thiazoly;

5

SR^{10} mit R^{10} ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

10

$C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, $C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$,
 $C(S)NR^{11}R^{12}$ oder $C(S)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, wobei R^{11} , R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

15

H; C_1 - C_{18} -Alkyl, C_2 - C_{18} -Alkenyl oder C_2 - C_{18} -Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20

25

R^5 , R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

30

OR^{14} , $OC(O)R^{14}$, $OC(S)R^{14}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$, $C(S)R^{14}$, $C(S)OR^{14}$, SR^{14} , $S(O)R^{14}$ bzw. $S(O_2)R^{14}$, wobei R^{14} ausgewählt ist aus

H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁶, C(NR¹⁵)NR¹⁶R¹⁷ NR¹⁵C(S)R¹⁶, C(S)NR¹⁵R¹⁶ oder C(S)NR¹⁵NR¹⁶R¹⁷ oder S(O₂)NR¹⁵R¹⁶, wobei R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, O; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder

R¹⁵ und R¹⁶ oder R¹⁶ und R¹⁷ zusammen ein C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; oder

R^5 und R^6 , R^6 und R^7 oder R^7 und R^8 gemeinsam

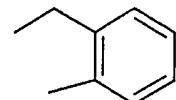
= $CR^{18}-CH=CH-CH=$ oder = $CH-CR^{18}=CH-CH=$ bilden,

mit R^{18} ausgewählt aus

H, F, Cl, Br, I, OH oder C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-

5 C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

, mit der Maßgabe, daß,

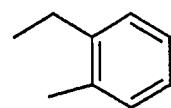


wenn R^1 und R^2 zusammen - $CH=CH-CH_2-$ oder

10 bilden und R^3 (-)p-Menthan-3-ol, insbesondere Menthol oder Borneol, entspricht, nicht gleichzeitig $R^7 = Cl$ und R^5, R^6 und $R^8 = H$ sind,

15 wenn R^1 und R^2 zusammen - $CH=CH-CH_2-$ bilden und $R^3 CH_3$ entspricht, nicht gleichzeitig $R^7 = H, Cl$ oder OCH_3 und R^5, R^6 und $R^8 = H$ sind,

20 wenn R^{1b} und R^{2a} zusammen - $CH=CH-CH_2-$ bilden und $R^3 H$ entspricht, nicht gleichzeitig $R^7 = OCH_3$ oder $C(O)NH_2$ und R^5, R^6 und $R^8 = H$, R^5 und $R^7 = CH_3$ und R^6 und $R^8 = H$ oder $R^5 = OCH_3$ und R^6, R^7 und $R^8 = H$ sind,



wenn R^{1b} und R^{2a} zusammen

oder - $O-CH_2-CH_2-$

25 bilden und $R^3 C_2H_5$ entspricht, nicht gleichzeitig $R^7 = H, Cl, CH_3, OCH_3$ oder NO_2 und R^5, R^6 und $R^8 = H$ oder $R^5 = NO_2$ und R^6, R^7 und $R^8 = H$ sind;

oder

R¹ ausgewählt ist aus

C₁-C₁₀-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10 OR¹⁹, SR¹⁹, SO₂R¹⁹ mit R¹⁹ ausgewählt aus

C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl, Aryl, Alkylheteroaryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20 **R²** ausgewählt ist aus

H; C₁-C₁₀-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei, wenn R² Phenyl ist, R¹ Aryl, O-Aryl oder S-Aryl sein muß,

25

R³ ausgewählt ist aus

H; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl

oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^4 ausgewählt ist aus

5 R^{4a} oder ZR^{4a} mit $Z = C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}$, $C_2\text{-}C_6\text{-Alkenyl}$ oder $C_2\text{-}C_6\text{-Alkinyl}$, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, mit R^{4a} ausgewählt aus

10 H; $C_1\text{-}C_{12}\text{-Alkyl}$, $C_2\text{-}C_{12}\text{-Alkenyl}$ oder $C_2\text{-}C_{12}\text{-Alkinyl}$, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $C_3\text{-}C_8\text{-Cycloalkyl}$, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15 $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(S)R^9$, $C(S)OR^9$ bzw. $S(O_2)R^9$ mit R^9 ausgewählt aus

20 H; $C_1\text{-}C_{10}\text{-Alkyl}$, $C_2\text{-}C_{10}\text{-Alkenyl}$ oder $C_2\text{-}C_{10}\text{-Alkinyl}$, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $C_3\text{-}C_8\text{-Cycloalkyl}$, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl

25 oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, insbesondere Phenethyl, 1-Adamantyl, 2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2-,3- oder 4-Pyridyl; Thiazolyl;

30

SR^{10} mit R^{10} ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

5 $C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, $C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$,
 $C(S)NR^{11}R^{12}$ oder $C(S)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, wobei R^{11} , R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

10 H ; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15 R^5 , R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

20 H , F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

25 OR^{14} , $OC(O)R^{14}$, $OC(S)R^{14}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$, $C(S)R^{14}$, $C(S)OR^{14}$, SR^{14} , $S(O)R^{14}$ bzw. $S(O_2)R^{14}$, wobei R^{14} ausgewählt ist aus

30 H ; C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei

dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5

$NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}C(O)R^{16}$, $C(NR^{15})NR^{16}R^{17}$, $NR^{15}C(S)R^{16}$,
 $C(S)NR^{15}R^{16}$ oder $C(S)NR^{15}NR^{16}R^{17}$ oder $S(O_2)NR^{15}R^{16}$, wobei
 R^{15} , R^{16} und R^{17} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

10

H, O; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15

20

oder

25

R^{15} und R^{16} oder R^{16} und R^{17} zusammen ein C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; oder

30

R^5 und R^6 , R^6 und R^7 oder R^7 und R^8 gemeinsam

=CR¹⁸-CH=CH-CH= oder =CH-CR¹⁸=CH-CH= bilden,
mit R¹⁸ ausgewählt aus

H, F, Cl, Br, I, OH oder C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5 , mit der Maßgabe, daß,

wenn R⁴, R⁶, R⁷ und R⁸ = H,

- nicht gleichzeitig R¹ = CH₃, R³ = H oder CH₃ und R² und R⁵ = H sind;
- nicht gleichzeitig R¹ unsubstituiertes Phenyl, R³ = C₂H₅ und R² und R⁵ = H sind;

10

wenn R⁴, R⁵, R⁶ und R⁸ = H,

- nicht gleichzeitig R¹ = S-Phenyl, R² = H, R⁷ = Cl und R³ = CH₃ sind; oder
- nicht gleichzeitig R¹ = -S-2-Pyridinyl, R² = CH₃, R⁷ = OCH₃ und R³ = -CH₃-CH=CH₂ sind; oder

15

wenn R², R⁴, R⁵ und R⁷ = H und R⁶ und R⁸ = Cl,

- nicht gleichzeitig R¹ = Dioxalan und R³ = -CH₂-CH₂-OH sind.

20

Die erfindungsgemäßen 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate sind NMDA-Antagonisten, die selektiv an der Glycin-Bindungsstelle angreifen, und zeigen auch eine deutliche analgetische Wirkung.

25

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Alkyl, Alkenyl, Alkinyl und Cycloalkyl bzw. dem „entsprechenden Heterocyclus“ unter dem Begriff substituiert im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I, NH₂, SH oder OH, wobei unter mehrfach substituierten Resten Reste zu verstehen sind, die sowohl an verschiedenen als auch an gleichen Atomen mehrfach substituiert sind, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF₃ oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂.

30

Weiter bedeutet -C(O)-



, was auch für -C(S)- oder -S(O)- bzw. -S(O₂)- gilt.

5 Der Ausdruck „C₁-C₈-Alkyl“ bzw. „C₁-C₁₀-Alkyl“ bedeutet im Sinne dieser Erfindung Kohlenwasserstoffe mit 1 bis 8 bzw. 10 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butan, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pantan, Neopentyl, n-Hexan, n-Heptan, n-Octan, n-Nonan oder n-Decan genannt

10 Der Ausdruck „C₁-C₁₈-Alkyl“ bedeutet im Sinne dieser Erfindung Kohlenwasserstoffe mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butan, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pantan, Neopentyl, n-Butan, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Hexan, n-Heptan, n-Octan, n-Nonan, n-Decan, n-Undecan, n-Dodecan, n-Dodecan, n-Tridecan, n-Tetradecan, n-Pentadecan, n-Hexadecan, n-Heptadecan oder n-Octadecan unsubstituiert oder ein oder mehrfach substituiert genannt.

20 Der Ausdruck „C₂-C₁₀-Alkenyl“ bzw. „C₂-C₁₀-Alkinyl“ oder „C₂-C₁₈-Alkenyl“ bzw. „C₂-C₁₈-Alkinyl“ bedeutet im Sinne dieser Erfindung Kohlenwasserstoffe mit 2 bis 8 bzw. 2 bis 18 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft genannt seien Methenyl, Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl, Heptenyl, Octenyl unsubstituiert oder ein oder mehrfach substituiert bzw. Methinyl, Propinyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl, Heptinyl, Octinyl unsubstituiert oder ein oder mehrfach substituiert.

25 Der Ausdruck C₃-C₇-Cycloalkyl bedeutet im Sinne dieser Erfindung cyclische Kohlenwasserstoffe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl oder Cycloheptenyl gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein oder mehrfach substituiert genannt. Dabei versteht

man im Sinne der Erfindung unter einem einem „entsprechenden Heterocyclus“ ein C₃-C₇-Cycloalkyl, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist. Beispielhaft seien hierfür Pyrrolidin, Pyran, Thiolan, Piperidin oder Tetrahydrofuran aufgeführt.

5

Der Ausdruck „Aryl“ bedeutet im Sinne dieser Erfindung Phenyle, Naphthyle oder Anthracenyle. Die Aryl-Reste können auch mit weiteren Ringen kondensiert sein.

10 Der Ausdruck „Heteroaryl“ bedeutet im Sinne dieser Erfindung gegebenenfalls mit einem ankondensierten Ringsystem versehene, aromatische Verbindungen, die wenigstens ein Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel enthalten. In dieser Gruppe seien beispielhaft Thiophen, Furan, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Chinolin, Isochinolin,
15 Phtalazin oder Chinazolin aufgeführt.

Der Ausdruck „Alkylaryl“ bzw. „Alkylheteroaryl“ bedeutet im Sinne dieser Erfindung mindestens mit C₁-C₆-Alkylen substituierte Aryle bzw. Heteroaryle, wobei die Ausdrücke Aryl, Heteroaryl und Alkyl die gleiche Bedeutung haben
20 wie oben, in denen die Bindung über den Alkylrest erfolgt.

In Bezug auf „Aryl“, „Alkylaryl“, „Heteroaryl“ oder „Alkylheteroaryl“ versteht man im Sinne dieser Erfindung unter ein- oder mehrfach substituiert die Substitution des Ringsystems mit F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, CF₃; =O oder =S; ein- oder mehrfach substituiertem oder unsubstituiertem C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkinyl; Phenyl oder Benzyl; oder Dioxolyl; an
25 einem oder verschiedenen Atomen.

Unter dem Begriff des mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten
30 Salzes versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid.

Ein besonders bevorzugter Gegenstand der Anmeldung sind erfundungsgemäße substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen R⁴ ausgewählt ist aus

5 H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10 C(O)R⁹ mit R⁹ ausgewählt aus

H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder
15 Heteraryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, insbesondere Phenethyl, 1-Adamantyl, 2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2,3- oder 4-Pyridyl; Thiazolyl.

20 Dabei sind besonders bevorzugt erfundungsgemäße substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen R⁴ ausgewählt ist aus

25 H; C₁-C₁₀- Alkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; vorzugsweise H, CH₃ oder C₂H₅, insbesondere H.

Ein bevorzugter Gegenstand der Anmeldung sind erfundungsgemäße substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen R³ ausgewählt ist aus

30 H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder

mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N oder O ersetzt ist; Alkylaryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert

5

Dabei sind besonders bevorzugt erfindungsgemäße substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen R³ ausgewählt ist aus

10

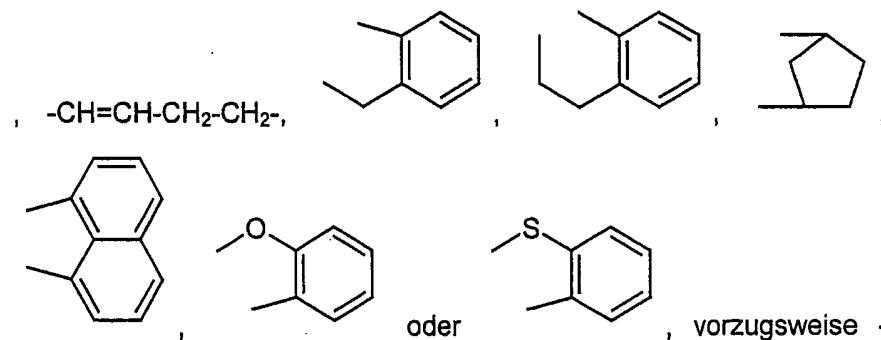
H; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, Benzyl, oder Phenethyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise H, CH₃ oder C₂H₅, insbesondere H.

15

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen R¹ und R² zusammen

20

-O-CH₂-CH₂-, (-CH₂-)_n mit n=3-6, vorzugsweise 3 oder 6, -CH=CH-CH₂-



oder vorzugsweise -CH=CH-CH₂- oder -CH=CH-CH₂-CH₂-, insbesondere -CH=CH-CH₂-,

25

bilden.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand sind substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen R¹ ausgewählt ist aus

5 Phenyl, Naphthyl oder Anthracenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; OR¹⁹ oder SR¹⁹ mit R¹⁹ ausgewählt aus

10 C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15 vorzugsweise Anthracenyl, Naphthyl oder insbesondere Phenyl, unsubstituiert oder ein oder mehrfach substituiert mit einem Substituenten ausgewählt aus:

20 F, Cl, Br, I, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methyl, Ethyl, Propyl (n- Propyl, i-Propyl), Butyl (n- Butyl, i-Butyl, t-Butyl), Carboxy, Nitro, Benzyloxy, Phenyl, Hydroxy, Phenoxy, Trifluormethyl, Dioxolyl oder SCH₃
oder OR¹⁹ oder SR¹⁹ mit R¹⁹ ausgewählt aus

25 C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

30 insbesondere Phenyl, Naphthyl und Antracenyl unsubstituiert; O-Hydroxyethyl, Ethoxynaphthyl, 4-Hydroxy-3Methoxyphenyl, 4-Propoxyphenyl, 2,3,4-Trimethylphenyl, 2,4,5-Trimethoxyphenyl, SCH₃, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlor-phenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-Bromphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Bromphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 4-Carboxyphenyl,

3-Nitrophenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 4-Benzylxy-3-methoxyphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Biphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 2-Methyl-phenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl, 4-Methylhydroxyphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-Phenoxyphenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Chlor-methylphenyl, 4-tert-Butylphenyl, 3,5-Bis(Trifluormethyl)phenyl, 4-Acetoxy-phenyl, 4-Cyanophenyl, 2-Methoxyphenyl, 2,6-Difluorophenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Trifluormethyl-phenyl, 3-Methoxyphenyl, 2-, 3- oder 4-Benzylxyphenyl, S-Phenyl oder 6-Chlor-benzo[1,3]dioxol-5-yl.

Dabei ist ein weiterer bevorzugter Gegenstand der Anmeldung erfindungsgemäße substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen R² ausgewählt ist aus H; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise H, Phenyl, unsubstituiert; 4-Methoxyphenyl oder CH₃, insbesondere H.

Ein bevorzugter Gegenstand der Anmeldung sind erfindungsgemäße substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

OR¹⁴, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴ oder SR¹⁴, wobei R¹⁴ ausgewählt ist aus H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt

oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁶, wobei R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, O; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert.

Dabei sind besonders bevorzugt erfindungsgemäße substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I, in denen R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

OR¹⁴, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴ oder SR¹⁴, wobei R¹⁴ ausgewählt ist aus
H; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

vorzugsweise R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

21

OR¹⁴ oder SR¹⁴, mit R¹⁴ ausgewählt aus

C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

5

insbesondere R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN; CH₃, CF₃, t-Butyl, i-Butyl, -OCH₃, -OCF₃, -SCH₃, -O-Phenyl.

10

Dabei sind ganz besonders erfindungsgemäße substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I bevorzugt, in denen

15

R⁵, R⁶ und R⁸ H sowie R⁷ Cl oder
R⁵ und R⁷ H sowie R⁶ und R⁸ Cl bedeuten.

20

Bevorzugte Gegenstände sind insbesondere die folgenden erfindungsgemäßen substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate:

25

7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäureethylester,

7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure,

30

8-Chlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäureethylester,

8-Chlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclo-penta[c]chinolin-4-carbonsäure,
6-Chlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,
5 2-Phenoxy-5,6a,11,11a-tetrahydro-6H-inden[1,2-c]chinolin-6-
carbonsäure-ethylester,
6-Chlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäureethylester,
10 5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäureethylester,
15 6-Chlor-7-trifluormethyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-
tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
4-(2-Hydroxy-ethoxy)-6-trifluormethoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäure
20 5,7-Dichlor-4-naphthalen-2-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäureethylester,
1,3-Dichlor-5,6,6a,7,8,12b-hexahydrobenzo[k]phenanthridin-6-
carbonsäure-ethylester,
25 6-Iod-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäure
5,7-Dichlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
30 carbonsäureethylester,
5,7-Dichlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
5,7-Dichlor-4-o-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureester,
5,7-Dichlor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
5
5,7-Dichlor-4-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
5,7-Dichlor-4-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
10 5,7-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäure-ethylester,
5,7-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäure,
15 5,7-Dichlor-4-(2,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäure-ethylester,
5,7-Dichlor-4-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäure-ethylester,
20 4-(4-*tert*-Butyl-phenyl)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäureethylester,
5,7-Dichlor-4-(2-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäureethylester,
25 5,7-Dichlor-4-(2-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäure,
30 5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäureethylester,
5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5 5,7-Dichlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

10 5,7-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-(3-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

15 5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(2-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

20 5,7-Dichlor-4-(3-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-(3-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

25 5,7-Dichlor-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

30 5,7-Dichlor-4-(3-trifluormethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

5,7-Dichlor-3-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

5 5,7-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

10 5,7-Dichlor-3,4-bis(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbon-säureethylester,

15 5,7-Dichlor-4-(3,4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbon-säureethylester,

20 5,7-Dichlor-3-methyl-4-(2,4,5-trimethoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

25 6-Chlor-4-o-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

30 6-Chlor-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

35 6-Chlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

40 6-Chlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

45 6-Chlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

6-Chlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
5
6-Chlor-4-(2-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
10
6-Chlor-4-(3-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
15
6-Chlor-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
20
7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure-ethylester,
25
1,3-Dichlor-7,10-methano-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydrophenanthridin-6-carbon-säureethylester,
30
5,6a,7,11b-Tetrahydro-6*H*-indeno-[2,1-c]chinolin-6-carbonsäureethylester
10,12-Dichlor-6b,7,8,12b-tetrahydro-8-azabenzol[j]fluoranthren-7-carbonsäureethyl-ester,
1,3-Dichlor-5,6,6a,11a-tetrahydro-11-oxa-5-aza-benzo[a]fluoren-6-carbonsäureethyl-ester,

1,3-Dichlor-5,6,6a,11a-tetrahydro-11-thia-5-aza-benzo[a]fluoren-6-carbonsäureethyl-ester,
5
7,8-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
5-Cyano-4-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
10
6,8,9-Trichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-furo[3,2-c]chinolin-4-carbonsäure
15
8-Methoxy-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
20
5,6,8-Trichlor-4-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-8-iod-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
25
6-Iod-4-(4-methylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
4-(4-Ethoxy-3-methoxy-phenyl)-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
25
4-(2-Ethoxy-naphthalen-1-yl)-6-iod-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
30
8-Chlor-4-(4-propoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
4-(2,4-Dimethoxy-3-methylphenyl)-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

2-Trifluormethoxy-5,6,6a,7,8,9,10,11,12,12a-decahydro-5-aza-cycloocta[a]naphthalen-6-carbonsäure ethyl ester

5 6-sec-Butyl-4-(6-chlor-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure ethyl ester

10 4-Anthracen-9-yl-6-chlor-8-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

15 6-sec-Butyl-4-naphthalen-1-yl-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

20 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-8-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

25 8-Chlor-6-fluor-4-naphthalen-2-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

30 4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

 6-Chlor-8-fluor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

 8-Chlor-6-fluor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

 4-(4-Brom-phenyl)-6-chlor-8-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

 7,8-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

 6-Chlor-4-(4-chlor-phenyl)-7-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

2-Cyano-5,6a,7,11b-tetrahydro-6H-indeno[2,1-c]chinolin-6-carbonsäureethy ester

5 4-(2-Chlor-phenyl)-6-cyano-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

6-Brom-8-chlor-3-methyl-4-phenyl-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure ethyl ester

10 6-Brom-8-chlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

6-Brom-4-(2-bromophenyl)-8-chlor-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

15 4-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-6-methylsulfanyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

20 6-Cyano-3,4-bis-(4-methoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

8-Chlor-6-fluor-34-bis-(4-methoxy-phenyl)-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure ethyl ester

25 4-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-6-tert-butyl-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure ethyl ester

5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

30 5,7-Dichlor-4-(3-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

1,3-Dichlor-5,6,6a,7,8,12b-hexahydro-benzo[k]phenanthridine-6-carbonsäure

5 1,3-Dichlor-5,6a,7,11b-tetrahydro-6H-indeno[2,1-c]chinolin-6-carbonsäure

10 5,7-Dichlor-4-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure.

15 Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäß substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate in Form ihrer Hydrochlorid-Salze.

20 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind auch Verfahren zur Herstellung erfindungsgemäßer substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate.

In der Literatur sind verschiedene Verfahren zur Darstellung von Tetrahydrochinolinen beschrieben:

25

- ein Festphasen-Ansatz (WO 98/34111),
- mehrstufige Prozessführungen (WO 98/42673; Bioorganic and Medicinal Chemistry Lettters Vol. 2, S. 371, 1992; Journal of Heterocyclic Chemistry Vol. 25, S. 1831, 1988; Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I (1989), Seite 2245) oder
- ein Lewis-Säure-katalysiertes "Eintopf"-Verfahren (Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1999, S. 651; Journal of the American Chemical Society, Vol. 118, S. 8977, 1996).

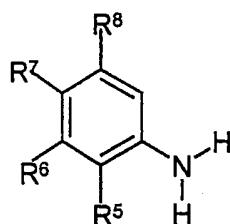
Alle diese Verfahren weisen aber klar einige Nachteile auf.

30 Abweichend von diesen ist das hier beschriebene sog. Grundverfahren ein Trifluoressigsäure vermitteltes – vorzugsweise "Eintopf"- Verfahren, bei dem je eine aromatische Amin-, Aldehyd- und elektronenreiche Olefinkomponente miteinander reagieren.

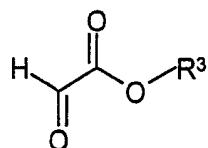
Zunächst werden in dem Grundverfahren substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit R⁴ = H, während die anderen Reste eine der bereits genannten Bedeutungen haben,
5 hergestellt. Dabei werden Aniline gemäß Formel II, in denen R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ eine der bereits angegebenen Bedeutungen haben,

10

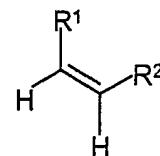
II



+



+



III

IV

20

mit Glyoxalsäureester gemäß Formel III und Olefinen gemäß IV, in denen R¹ und R² eine der bereits angegebenen Bedeutungen haben, mit

15

Trifluoressigsäure zwischen 0°C und 100°C umgesetzt werden. Dabei ist es bevorzugt, daß die Reaktionsdauer 0.25 – 12 h, vorzugsweise maximal 2h, beträgt, die Reaktion bevorzugt bei Temperatur zwischen 20 und 40°C, vorzugsweise Raumtemperatur, erfolgt und/oder die Reaktion eine Eintopfreaktion ist.

25

Ein entscheidender Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist, daß das Verfahren gemäß einer Dominoreaktion (Iminbildung und nachgeschaltete Aza-Diels-Alder-Reaktion) sehr selektiv bei zudem guten Ausbeuten zu den gewünschten Systemen führt.

25

Ohne einen Knüpfungs- bzw. Abspaltungsschritt durchführen zu müssen, wie im Falle des solid phase-Ansatzes, ferner ohne Aufreinigung der Zwischenstufen - wie im Falle der beschriebenen Lösungsschemie - unterscheidet sich das erfindungsgemäße Verfahren neben seiner einfachen Durchführbarkeit ferner durch seine Aufreinigungsmethode. Durch

mehrmaliges Waschen mit unpolaren Lösungsmitteln, wie beispielsweise *n*-Hexan lassen sich größtenteils die Produkte in hoher Reinheit erhalten. Andernfalls gelingt ihre Aufreinigung mittels Säulenchromatographie. Insbesondere lassen sich Verbindungen der Formel I durch die 5 Waschprozesse mit unpolaren Lösungsmitteln - wie beispielsweise *n*Hexan - oder durch Kristallisation ihrer Salze, beispielsweise der Hydrochloride, diastereomerenrein erhalten.

Die meisten der hier eingesetzten Reagenzien, insbesondere nach Formel II, 10 III und IV sind käuflich zu erwerben oder können durch einfache, dem Fachmann bekannte Syntheseschritte hergestellt werden.

Im Anschluß an das Grundverfahren können in Folgereaktionen die gemäß 15 dem Grundverfahren entstandenen Produkte gemäß dem Fachmann bekannter Vorgehensweise zu erfindungsgemäßen Folgeprodukten gemäß Formel I umgesetzt werden, wobei zunächst der Wasserstoff an R⁴ substituiert wird.

So kann, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit R⁴ = Alkylformyl, Acyl, Sulfenyl und Sulfonyl sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt mit entsprechenden Chlor- oder Fluorformiaten, Säurechloriden, Sulfenylchloriden und Sulfonylchloriden in Gegenwart einer Base, vorzugsweise Triethylamin, Pyridin oder NaOH in Wasser, Dioxan-Wasser- 25 oder THF-Wasser-Gemischen bei einer Temperatur zwischen 0-20°C umgesetzt werden (J. Org. Chem. 1989, 54, 5574-5580).

Ebenso kann, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit R⁴ = CSNR¹⁷ sein sollen, nach 30 Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt mit einem Thionierungsreagens, vorzugsweise Lawessons Reagenz (2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-2,4-dithioxo-1,3,2,4-dithiaphosph-etan), in organischen

Lösungsmitteln, vorzugsweise THF oder Toluol bei einer Temperatur von 30-50°C umgesetzt werden.

Oder es kann, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit $R^4 = C(O)N^{13}R^{14}$ oder $C(S)N^{13}N^{14}$ sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt mit Kaliumcyanat oder Kaliumisothiocyanat in Wasser bei Temperaturen bis zu 100°C bzw. mit organischen Isocyanaten oder Isothiocyanaten in Alkoholen, vorzugsweise Methanol, Ethanol oder Isopropanol bei Temperaturen bis zur Siedetemperatur, umgesetzt werden.

Weiter kann, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit $R^4 = C(NR^{13})NR^{14}R^{15}$ sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt unter alkalischen Bedingungen mit O-Methylisoharnstoffen oder S-Methylisothio-harnstoffen bei Temperaturen von 20-50°C, vorzugsweise ethanolische oder methanolische NaOH oder KOH umgesetzt werden.

Weiter kann auch, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit $R^4 = C(O)NR^{13}R^{14}$ sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt in Wasser/Eisessig bei 30-60°C mit Propanon-2-semicarbazone umgesetzt werden.

Ebenso kann, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit $R^4 = C(S)NR^{13}R^{14}$ sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt in Wasser/NaOH bei 30-60°C mit CS_2 und Hydrazinen umgesetzt werden.

Als letzte hier zu nennende Möglichkeit kann, wenn das Produkt substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit $R^4 =$ Alkyl, Benzyl oder Phenethyl sein sollen, nach Ablauf der Grundreaktion das Reaktionsprodukt mit einem entsprechenden Alkylierungshalogenid, Benzylhalogenid oder Phenethylhalogenid und einer geeigneten Base,

vorzugsweise Natriumhydrid oder Kalium-tert-butylat, in einem Lösungsmittel, beispielsweise Ethanol zwischen 0 und 100°C umgesetzt wird (J. Org. Chem. 1947, 12, 760; Zh. Obshch. Khim 1942, 12, 418).

5 Es kann auch günstig sein, zur Herstellung substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Formel I mit $R^3 = H$ für das Grundverfahren Ausgangsprodukte gemäß Formel III zu verwenden, in denen $R^3 \neq H$ und R^3 vorzugsweise Alkyl, insbesondere CH_3 und C_2H_5 sind, einzusetzen. Nach dem Grundverfahren und auch den möglicherweise daran
10 anschließenden Folgereaktionen wird das Reaktionsprodukt mit einer entsprechenden Base, vorzugsweise mit 6N NaOH in Ethanol, bei Temperaturen zwischen 0-100 °C verseift (Organikum, 1990, S. 418).

Unter vielen der genannten Reaktionsbedingungen können OH- SH und NH_2 -
15 Gruppen möglicherweise unerwünschte Nebenreaktionen eingehen. Es ist daher bevorzugt, diese mit Schutzgruppen zu versehen oder im Falle von NH_2 durch NO_2 zu ersetzen und vor der Aufreinigung des Endprodukts die Schutzgruppe abzuspalten, bzw. die NO_2 -Gruppe zu reduzieren. Ein weiterer Gegenstand der Anmeldung ist daher eine Abwandlung der oben
20 beschriebenen Verfahrens, bei dem in den Ausgangsverbindungen mindestens eine OH-Gruppe durch eine $OSi(Ph)_2$ -tert-Butyl-Gruppe, mindestens eine SH-Gruppe durch eine S-p-Methoxybenzylgruppe und/oder mindestens eine NH_2 -Gruppe durch eine NO_2 -Gruppe ersetzt wurde und vor der Aufreinigung des Endprodukts mindestens eine - vorzugsweise alle -
25 $OSi(Ph)_2$ -tert-Butyl-Gruppe/n, mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und/oder mindestens eine - vorzugsweise alle - p-Methoxybenzylgruppe/n mit einem Metallamin, bevorzugt Natriumamin, abgespalten und/oder mindestens eine - vorzugsweise alle - NO_2 -Gruppe/n zu NH_2 reduziert wird.

30 Weiter sind Carbonsäure- oder Thiocarbonsäure-Gruppen unter den genannten Reaktionsbedingungen unter Umständen nicht stabil, so daß es bevorzugt ist, deren Methylester in den Reaktionen einzusetzen und das Verfahrensprodukt anschließend mit KOH-Lösung bzw. NaOH-Lösung in

Methanol bei 40°C – 60°C zu verseifen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher eine Abwandlung der oben beschriebenen Verfahren, in dem vor der Aufreinigung des Endprodukts ein Verfahrensprodukt mit mindestens einer C(O)OCH₃- OC(O)OCH₃- und/oder C(S)OCH₃-Gruppe mit 5 KOH-Lösung bzw. NaOH-Lösung in Methanol bei 40°C – 60°C verseift wird.

Die erfindungsgemäßen substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate sind toxikologisch unbedenklich, so daß sie sich als pharmazeutischer Wirkstoff in Arzneimitteln eignen.

10 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher auch ein Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff mindestens ein erfindungsgemäßes substituiertes 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivat gemäß Formel I auch in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere 15 Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, insbesondere des Hydrochloridsalzes.

Bevorzugt sind dabei Arzneimittel, die als Wirkstoff mindestens ein 20 substituiertes 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivat gemäß Formel I enthalten, worin

R⁵, R⁶ und R⁸ H sowie R⁷ Cl oder
R⁵ und R⁷ H sowie R⁶ und R⁸ Cl bedeuten.

25 Besonders bevorzugt sind Arzneimittel, die mindestens eine der folgenden erfindungsgemäßen substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate enthalten:

30 7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäureethylester,

7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure,

8-Chlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäureethylester,
5
8-Chlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclo-penta[c]chinolin-4-carbonsäure,
10
6-Chlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,
15
2-Phenoxy-5,6a,11,11a-tetrahydro-6H-inden[1,2-c]chinolin-6-carbonsäure-ethylester,
20
6-Chlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
25
5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
30
6-Chlor-7-trifluormethyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
4-(2-Hydroxy-ethoxy)-6-trifluormethoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
5,7-Dichlor-4-naphthalen-2-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
1,3-Dichlor-5,6,6a,7,8,12b-hexahydrobenzo[k]phenanthridin-6-carbonsäure-ethylester,
6-Iod-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
5,7-Dichlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
5,7-Dichlor-4-o-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
5 5,7-Dichlor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureester,
5,7-Dichlor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
10 5,7-Dichlor-4-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
5,7-Dichlor-4-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
15 5,7-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäure-ethylester,
5,7-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäure,
20 5,7-Dichlor-4-(2,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäure-ethylester,
5,7-Dichlor-4-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäure-ethylester,
25 4-(4-*tert*-Butyl-phenyl)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäureethylester,
5,7-Dichlor-4-(2-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäureethylester,
30 5,7-Dichlor-4-(2-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5

5,7-Dichlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

10

5,7-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

15

5,7-Dichlor-4-(3-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

20

5,7-Dichlor-4-(2-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

25

5,7-Dichlor-4-(3-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-(3-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

30

5,7-Dichlor-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(3-trifluormethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

5 5,7-Dichlor-3-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

10 5,7-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

15 5,7-Dichlor-3,4-bis(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbon-säureethylester,

20 5,7-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbosäure-ethylester,

25 5,7-Dichlor-4-(3,4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbon-säureethylester,

30 5,7-Dichlor-3-methyl-4-(2,4,5-trimethoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbon-säureethylester,

6-Chlor-4-o-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

25 6-Chlor-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

30 6-Chlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

30 6-Chlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

6-Chlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
5
6-Chlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
10
6-Chlor-4-(2-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
15
6-Chlor-4-(3-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
6-Chlor-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
20
6-Chlor-4-(4-trifluormethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
6-Chlor-4-(2-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
25
7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäureethylester,
1,3-Dichlor-7,10-methano-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydrophenanthridin-6-carbon-säureethylester,
30
5,6a,7,11b-Tetrahydro-6*H*-indeno-[2,1-*c*]chinolin-6-carbonsäureethylester
10,12-Dichlor-6b,7,8,12b-tetrahydro-8-azabenzo[*J*]fluoranthren-7-carbonsäureethyl-ester,

1,3-Dichlor-5,6,6a,11a-tetrahydro-11-oxa-5-aza-benzo[a]fluoren-6-carbonsäureethyl-ester,
5
1,3-Dichlor-5,6,6a,11a-tetrahydro-11-thia-5-aza-benzo[a]fluoren-6-carbonsäureethyl-ester,
7,8-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
10
6-Cyano-4-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
6,8,9-Trichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-furo[3,2-c]chinolin-4-carbonsäure
15
8-Methoxy-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
5,6,8-Trichlor-4-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
20
20
4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-8-iod-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
6-Iod-4-(4-methylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
25
25
4-(4-Ethoxy-3-methoxy-phenyl)-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
30
30
4-(2-Ethoxy-naphthalen-1-yl)-6-iod-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
8-Chlor-4-(4-propoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

4-(2,4-Dimethoxy-3-methylphenyl)-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5 2-Trifluormethoxy-5,6,6a,7,8,9,10,11,12,12a-decahydro-5-aza-cycloocta[a]naphthalen-6-carbonsäure ethyl ester

6-sec-Butyl-4-(6-chlor-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure ethyl ester

10 4-Anthracen-9-yl-6-chlor-8-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

6-sec-Butyl-4-naphthalen-1-yl-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

15 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-8-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

20 8-Chlor-6-fluor-4-naphthalen-2-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

25 6-Chlor-8-fluor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

8-Chlor-6-fluor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

30 4-(4-Brom-phenyl)-6-chlor-8-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

7,8-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

6-Chlor-4-(4-chlor-phenyl)-7-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5 2-Cyano-5,6a,7,11b-tetrahydro-6H-indeno[2,1-c]chinolin-6-carbonsäureethy ester

4-(2-Chlor-phenyl)-6-cyano-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

10 6-Brom-8-chlor-3-methyl-4-phenyl-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure ethyl ester

6-Brom-8-chlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

15 6-Brom-4-(2-bromphenyl)-8-chlor-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

4-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-6-methylsulfanyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

20 6-Cyano-3,4-bis-(4-methoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

8-Chlor-6-fluor-34-bis-(4-methoxy-phenyl)-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure ethyl ester

25 4-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-6-tert-butyl-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure ethyl ester

30 5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5,7-Dichlor-4-(3-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5 1,3-Dichlor-5,6,6a,7,8,12b-hexahydro-benzo[k]phenanthridine-6-
carbonsäure

10 1,3-Dichlor-5,6a,7,11b-tetrahydro-6H-indeno[2,1-c]chinolin-6-
carbonsäure

15 5,7-Dichlor-4-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäure

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere
15 Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen
Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder Salze physiologisch
verträglicher Säuren, insbesondere des Hydrochloridsalzes.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können als flüssige Arzneiformen in
20 Form von Injektionslösungen, Tropfen oder Säfte, als halbfeste Arzneiformen
in Form von Granulaten, Tabletten, Pellets, Patches, Kapseln, Pflaster oder
Aerosolen verabreicht werden und enthalten neben mindestens einem
erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydrochinolinderivat je nach
galenischer Form gegebenenfalls Trägermaterialien Füllstoffe, Lösungsmittel,
25 Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel. Die Auswahl der
Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob
das Arzneimittel oral, peroral, parenteral, intravenös, intraperitoneal,
intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rectal oder örtlich, zum
Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen,
30 appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in
Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und
Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen,
Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trocken Zubereitungen sowie Sprays.
Erfindungsgemäße substituierte Tetrahydrochinolinderivate in einem Depot in

gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die
Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane
Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare
Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen substituierten
5 Tetrahydrochinolinderivate verzögert freisetzen. Die an den Patienten zu
verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des
Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der
Erkrankung. Üblichweise werden 2 bis 500 mg/kg wenigstens eines
erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydrochinolinderivats der Formel I
10 appliziert.

Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate zur Schmerzbehandlung,
insbesondere chronischer und neuropathischer Schmerzen, aber auch bei
15 Migräne eingesetzt, so daß ein weiterer Erfindungsgegenstand die
Verwendung mindestens eines erfindungsgemäßen substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Formel I auch in Form
seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen
seiner Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers
20 oder Diastereomers; seiner Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher
Säuren, insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines
Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere des
neuropathischen und/oder chronischen Schmerzes, und/oder zur
Behandlung von Migräne ist.

25 Aus der Affinität an den NMDA-Rezeptor ergeben sich weitere
Anwendungsgebiete, da NMDA-Antagonisten bekanntermaßen u.a. eine
neuroprotektive Wirkung haben und daher auch gut bei mit
Neurodegeneration und -schädigung einhergehenden Krankheitsbildern, wie
30 Morbus Parkinson und Morbus Huntington etc. eingesetzt werden können.
Weitere Indikationen der erfindungsgemäßen NMDA-Antagonisten sind
Epilepsie, Glaukom, Osteoporose, Ototoxizität, die mit Alkohol- und/oder
Drogenmißbrauch einhergehenden Entzugserscheinungen, der Schlaganfall,

sowie damit zusammenhängend cerebrale Ischämien, cerebrale Infarkten, Hirnödem, Hypoxie, Anoxie, sowie auch der Einsatz zur Anxiolyse und in der Anästhesie. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung mindestens eines erfindungsgemäßen substituierten 1,2,3,4-

5 Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Formel I, auch in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; seiner Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines

10 Arzneimittels zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Epilepsie, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Glaukom, Ototoxizität, Entzugserscheinungen bei Alkohol- und/oder Drogenmißbrauch, Schlaganfall, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten, Hirnödem, Hypoxie, Anoxie und/oder zur Anxiolyse und/oder Anästhesie.

15 Überraschenderweise hat es sich herausgestellt, daß die erfindungsgemäßen substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats auch für weitere Indikationen, insbesondere zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder

20 Diarrhoe sehr geeignet sind. Ein weiterer Gegenstand der Anmeldung ist daher die Verwendung mindestens eines erfindungsgemäßen substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Formel I, auch in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen

25 Enantiomers oder Diastereomers; seiner Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe

30 Aber auch in anderen Indikationen sind die erfindungsgemäßen Verbindungen wirksam. Ein weiterer Gegenstand der Anmeldung ist daher die Verwendung mindestens eines erfindungsgemäßen substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Formel I, auch in

Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; seiner Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, insbesondere des Hydrochloridsalzes,
5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, AIDS-Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diabetes,
10 cardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten und/oder seelischen Erkrankungen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung eines nichthumanen Säugetieres oder Menschen, das oder der eine Behandlung medizinisch relevanter Symptome benötigt, durch
15 Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Dosis eines erfindungsgemäßen substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß Formel I, auch in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;
20 seiner Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, insbesondere des Hydrochloridsalzes, oder eines erfindungsgemäßen Arzneimittels. Die Erfindung betrifft insbesondere entsprechende Verfahren zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von neuropathischem und/oder chronischem Schmerz und/oder zur Behandlung von Migräne zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe, zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Epilepsie, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Glaukom, Osteoporose, Ototoxizität,
25 Entzugserscheinungen bei Alkohol- und/oder Drogenmißbrauch, Schlaganfall, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten, Hirnödem, Hypoxie, Anoxie und/oder zur Anxiolyse und/oder Anästhesie oder zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, AIDS-Demens,

Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie
inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen-
und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diabetes, cardioaskulären
Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten und/oder seelischen
5 Erkrankungen.

10 Im folgenden wird die Erfindung weiter durch Beispiele und Abbildungen
erläutert, ohne sie darauf zu beschränken.

15

Abbildungen

15 Abbildung 1: Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindung 2 auf die
Dosiswirkungskurve von Glycin an RNA-injizierten Oozyten. Relative
Amplitude: Stromamplitude, normiert auf die Antwort nach Gabe von
NMDA/Glycin (100/10 µmol/l).

20

Beispiele

25 Die folgenden Beispiele zeigen erfindungsgemäße Verbindungen sowie
deren Darstellung und mit diesen durchgeführte
Wirksamkeitsuntersuchungen.

Dabei gelten generell folgende Angaben:

30

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell bei
den herkömmlichen Anbietern erworben (Acros, Avocado, Aldrich, Fluka,
Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI etc. oder synthetisiert).

Die dünschichtchromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

5 Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

Die Analytik erfolgte über ESI-Massenspektroskopie.

10 Die Verbindungen sind numeriert, wobei die Angabe in Klammern grundsätzlich der Nummer der zugeordneten Verbindung entspricht.

Beispiel 0

Grundverfahren

15 a) Je ein Äquivalent Anilinderivat und Trifluoressigsäure werden unter Röhren bei Raumtemperatur in 6 ml/mmol Acetonitril gelöst und anschließend 1,1 Äquivalente Ethylglyoxalat (50 % in Toluol) bzw. 1,1 Äquivalente Glyoxalsäuremonohydrat zugegeben. Nach zehn Minuten werden hierzu 3 Äquivalente der Olefin-Komponente zugesetzt und der Verlauf der Reaktion durch Dünnschichtchromatographie verfolgt (Laufmittelsystem Diethylether / Hexan, 1:1). Die Reaktion ist nach 2 Stunden beendet (DC-Kontrolle). Der Reaktionsansatz wird mit einem Überschuß an gesättigter, wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und die organische Phase drei Mal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und nach Einengen durch Umkristallisation bzw. Kieselgel-Chromatographie isoliert. Die Charakterisierung der 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-2-carbonsäureester erfolgt durch ESI-Massenspektrometrie.

30 b) Optionale anschließende Darstellung der freien 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäuren.

Der zuvor beschriebene 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäureester (1 Äquivalent) wird in 4 ml/mmol Ethanol gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur mit 1,2 Äquivalenten wässriger 6N Natronlauge versetzt. Der Verlauf der Ester-Verseifung wird durch Dünnschichtchromatographie 5 verfolgt (Laufmittelsystem Diethylether / Hexan, 1:1) und ist nach 30 Minuten beendet (DC-Kontrolle). Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingeengt, in ca. 10 ml Wasser aufgenommen und mit 32 %-iger HCl auf pH 1 eingestellt. Die wäßrige Lösung wird fünf Mal mit Diethylether extrahiert und nach Trocknen über Magnesiumsulfat eingeengt.

10

Automatisiertes Verfahren

Ein Rundbodenröhrchen aus Glas (Durchmesser 16 mm, Länge 125 mm) mit Gewinde wurde mit einem Rührer versehen und mit einem Schraubdeckel 15 mit Septum verschlossen. Das Röhrchen wurde in den auf 20 °C temperierten Rührblock gestellt. Anschließend wurden nacheinander die folgenden Reagenzien hinzupipettiert:

20 1 ml einer Lösung aus Trifluoressigsäure, 0,1 M, und Anilinkomponente,
0,1 M, in Acetonitril;
1 ml einer 0,11 M Lösung des Aldehyds in Acetonitril;
1 ml einer 0,3 M Lösung des Olefins in Acetonitril.

25 Das Reaktionsgemisch wurde bei 20 °C in einem der Rührblöcke 10 h lang gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung abfiltriert. Das Röhrchen wurde dabei zweimal mit je 1,5 ml einer 7,5% NaHCO₃-Lösung gespült.

30 Das Reaktionsgemisch wurde auf einem Vortexer mit 2 ml Ethylacetat versetzt und geschüttelt. Zur Ausbildung der Phasengrenze wurde in der Zentrifuge kurz zentrifugiert. Die Phasengrenze wurde optisch detektiert und die organische Phase abpipettiert. Im nächsten Schritt wurde die wäßrige Phase erneut mit 2 ml Ethylacetat versetzt, geschüttelt, zentrifugiert und die organische Phase abpipettiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden

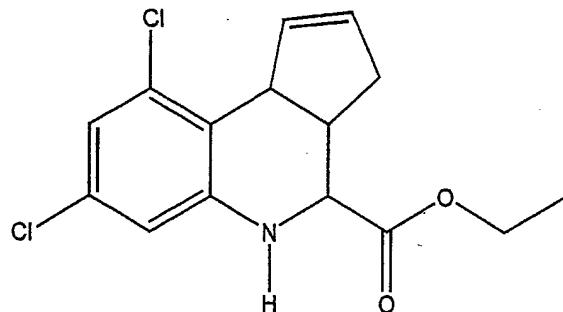
über 2,4 g MgSO₄ (granuliert) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in einer Vakuumzentrifuge entfernt.

5 Die Charakterisierung der freien 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin-2-carbonsäure erfolgt durch ESI-Massenspektrometrie.

Beispiel 1

10

7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäureethylester (1)



15 Verbindung 1 wurde gemäß Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol Cyclopentadien und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 89% Ausbeute dargestellt.

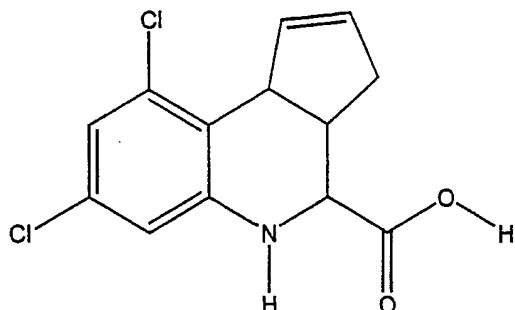
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

20

MS (EI) m/z: 311(M⁺).

Beispiel 2

25 7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure (2)



Verbindung 1 wurde mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol verseift. Die ethanolische Lösung wurde am Rotationverdampfer eingeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit 6N HCl vesetzt und die wäßrige Lösung dreimal mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt.

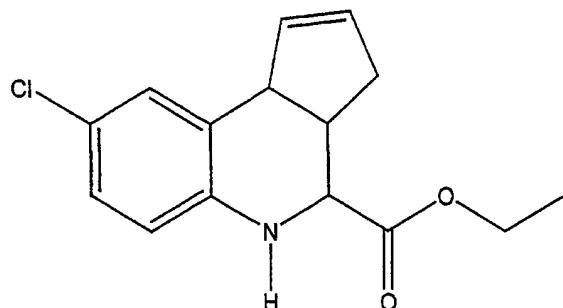
5 Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

10 MS (EI) m/z: 284 (M⁺).

15

Beispiel 3

15 8-Chlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäureethylester (3)



Verbindung 3 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol

Cyclopentadien und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 89% Ausbeute dargestellt.

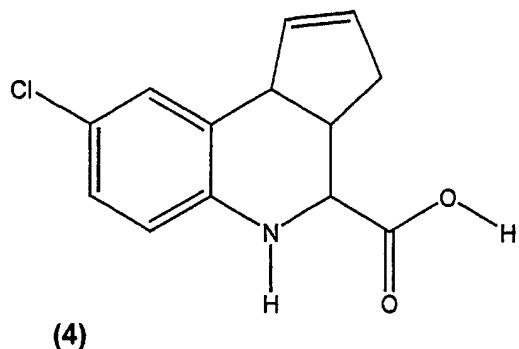
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

5 MS (EI) m/z: 278(M⁺).

Beispiel 4

10

8-Chlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclo-penta[c]chinolin-4-carbonsäure

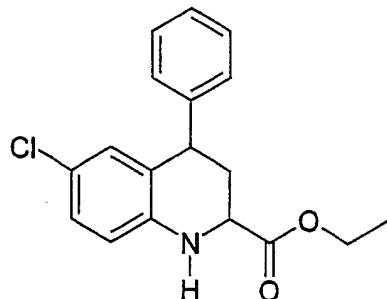


15 Verbindung 3 wurde mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol verseift. Die ethanoliche Lösung wurde am Rotationverdampfer eingeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit 6N HCl vesetzt und die wäßrige Lösung dreimal mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt.

20 Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 250 (M⁺).

25 Beispiel 5



6-Chlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-2-carbonsäure- ethylester (5)

5 Verbindung **5** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol Styrrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 94% Ausbeute dargestellt.

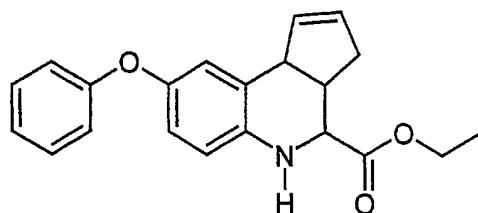
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

10

MS (EI) m/z: 315.5 (M^+)

Beispiel 6

15



2-Phenoxy-5,6a,11,11a-tetrahydro-6H-inden[1,2-c]chinolin-6-carbonsäureethylester (6)

20

Verbindung **6** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Phenoxyanilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol

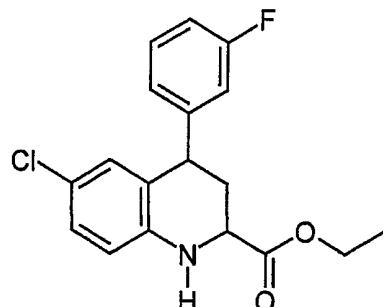
Styrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 72% Ausbeute dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

5 MS (EI) m/z: 385.0 (M^+)

Beispiel 7

10



6-Chlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester(7)

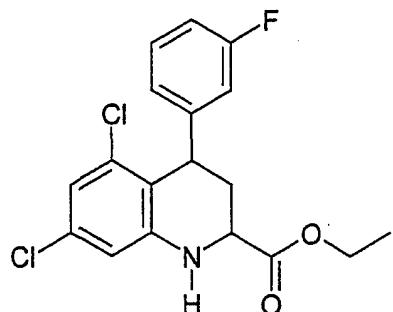
15 Verbindung 7 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Fluorstyrrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 66% Ausbeute dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

20

MS (EI) m/z: 333.0 (M^+)

Beispiel 8



5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-2-carbonsäureethylester(8)

5 Verbindung 8 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Fluorstyrrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 44% Ausbeute dargestellt.

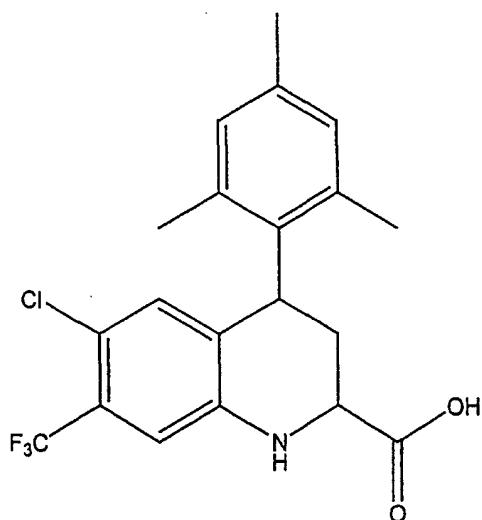
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

10

MS (EI) m/z: 367.0 (M⁺)

Beispiel 9

15



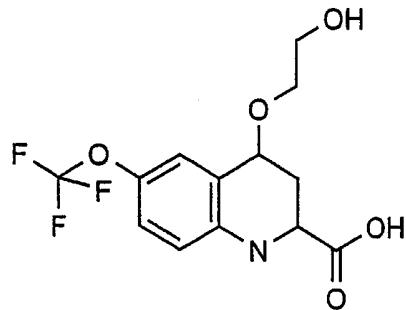
6-Chlor-7-trifluormethyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**9**)

Verbindung **9** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chlor-4-trifluormethylanilin, 5.5 mmol Glyoxalsäure-Monohydrat und 15.0 mmol 2,4,6-Trimethylstyrrol in 30 ml Acetonitril dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

10 MS (EI) m/z 398.1 (M*)

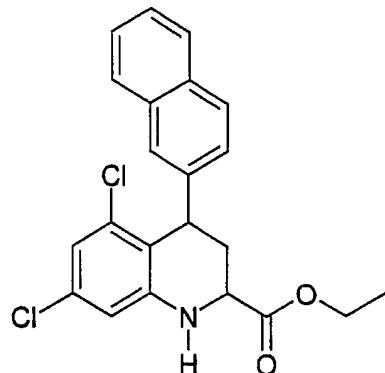
Beispiel 10



15 4-(2-Hydroxyethoxy)-6-trifluormethoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**10**)

Verbindung **10** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 4-(Trifluormethoxy)-anilin, Glyoxylsäure und Ethylenglykolmonovinylether dargestellt.

Beispiel 11



5,7-Dichlor-4-naphthalen-2-yl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-2-carbonsäureethylester (11)

5 Verbindung 11 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2-Vinylnaphthalin und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 84% Ausbeute dargestellt.

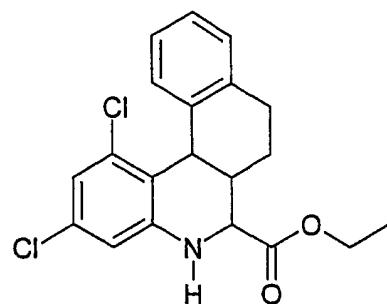
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

10

MS (EI) m/z: 399.0 (M^+)

Beispiel 12

15



1,3-Dichlor-5,6,6a,7,8,12b-hexahydrobenzo[k]phenanthridin-6-carbonsäureethylester (12)

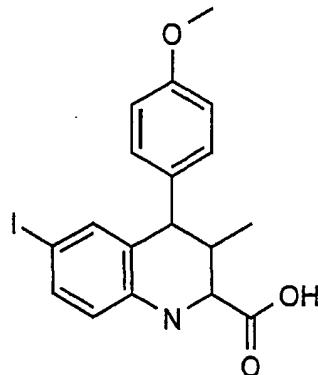
Verbindung 12 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 1,2-Dihydronaphthalin und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 85% Ausbeute dargestellt.

5 Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 375.0 (M^+)

Beispiel 13

10

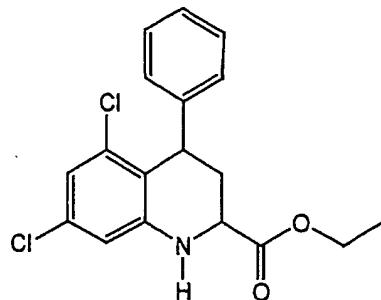


6-Iod-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (13)

15

Verbindung 13 wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 4-Iodanilin, Glyoxylsäure und trans-Anethol dargestellt.

20 **Beispiel 14**



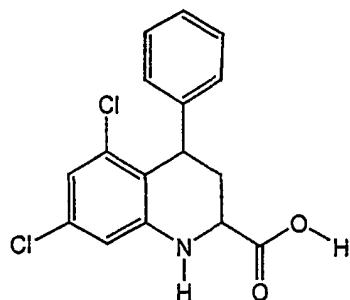
5,7-Dichlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (14)

Verbindung 14 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol Styrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

5 Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺) 349

Beispiel 15



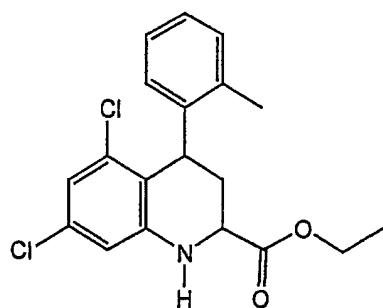
5,7-Dichlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (15)

Verbindung 15 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol Styrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 15 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺) 315

5 **Beispiel 16**



5,7-Dichlor-4-o-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2
-carbonsäureethylester (**16**)

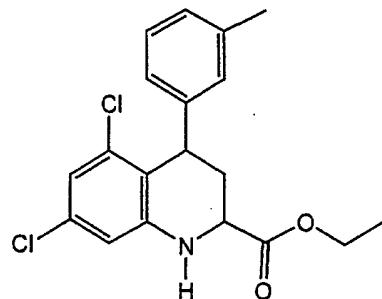
10

Verbindung **16** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2-Methylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

15 Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺) 363

20 **Beispiel 17**



5,7-Dichlor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethyl ester (17)

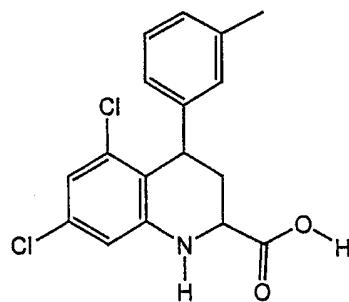
Verbindung 17 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Methylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺) 363

10

Beispiel 18



5,7-Dichlor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (18)

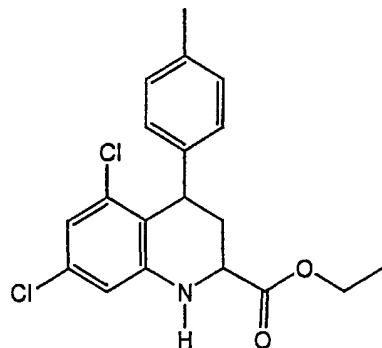
15 Verbindung 18 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Methylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril

dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

5 MS (EI) m/z: (M^+) 335

Beispiel 19



5,7-Dichlor-4-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (19)

10

Verbindung 19 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Methylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

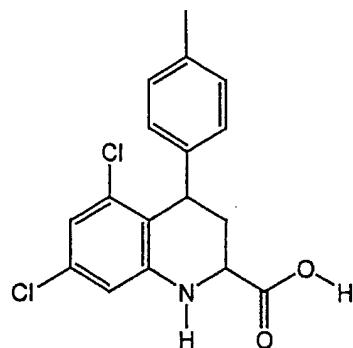
15

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M^+) 363

20

Beispiel 20



5,7-Dichlor-4-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (20)

Verbindung 20 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-
 5 Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Methylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

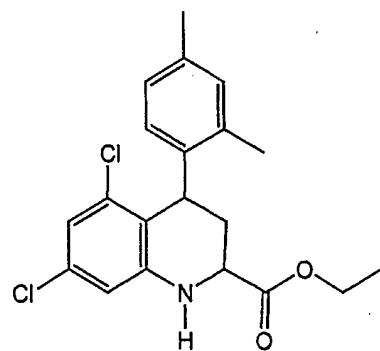
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

10

MS (EI) m/z: (M⁺)335

Beispiel 21

15



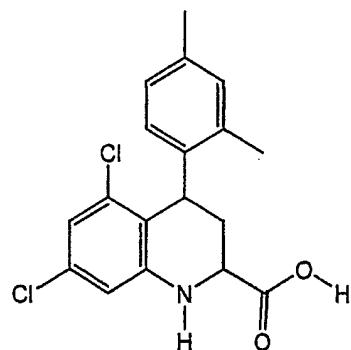
5,7-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (21)

Verbindung **21** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2,4-Dimethylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

5 Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M^+) 377

10 **Beispiel 22**



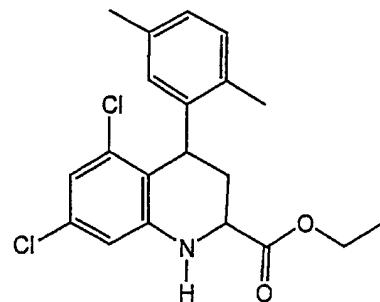
5,7-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**22**)

15 Verbindung **22** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2,4-Dimethylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

20

MS (EI) m/z: (M^+) 349

Beispiel 23

5,7-Dichlor-4-(2,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (23)

5 Verbindung 23 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2,5-Dimethylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 89% Ausbeute dargestellt.

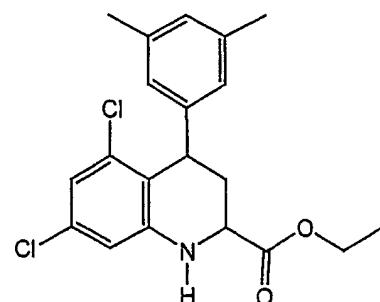
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

10

MS (EI) m/z: (M⁺) 377

Beispiel 24

15



5,7-Dichlor-4-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (24)

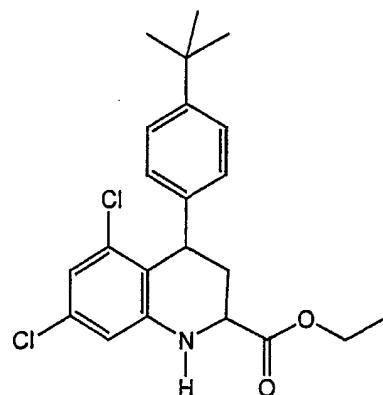
Verbindung **24** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3,5-Dimethylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

5 Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M^+) 377

10

Beispiel 25



4-(4-*tert*-Butyl-phenyl)-5,7-dichloro-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (**25**)

15 Verbindung **25** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-*tert*-Butylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 89% Ausbeute dargestellt.

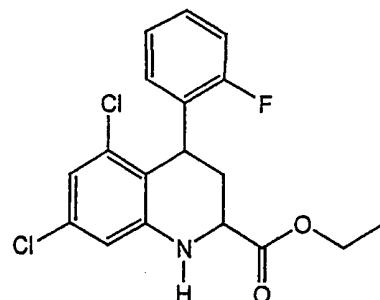
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

20

MS (EI) m/z: (M^+) 405

Beispiel 26

5



5,7-Dichlor-4-(2-fluoro-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (26)

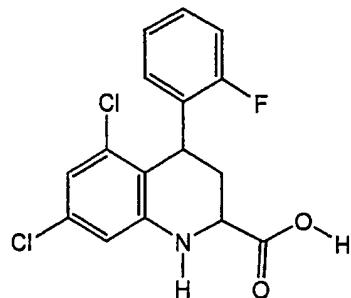
Verbindung 26 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-
10 Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2-
Fluorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺)367

15

Beispiel 27

69



5,7-Dichlor-4-(2-fluoro-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (27)

Verbindung **27** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2-Fluorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

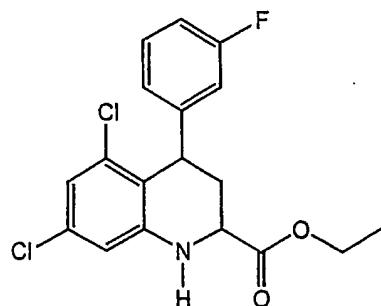
5 Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺)339

10

Beispiel 28



5,7-Dichlor-4-(3-fluoro-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (28)

15

70

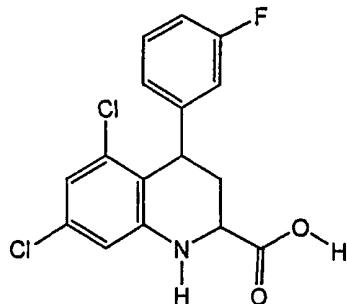
Verbindung **28** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Fluorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

5

MS (EI) m/z: (M^+) 367

Beispiel 29

10



5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**29**)

Verbindung **29** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-15 Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Fluorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

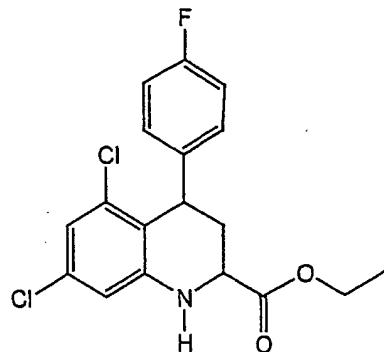
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

20

MS (EI) m/z: (M^+) 340

Beispiel 30

25



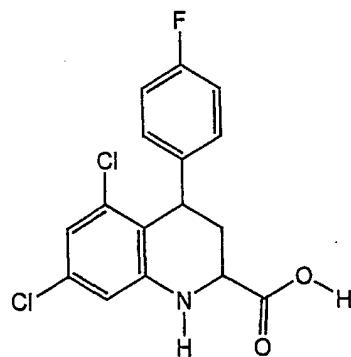
5,7-Dichlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (30)

Verbindung 30 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Fluorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

5. Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M^+) 367

10 Beispiel 31



5,7-Dichlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (31)

15 Verbindung 31 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Fluorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

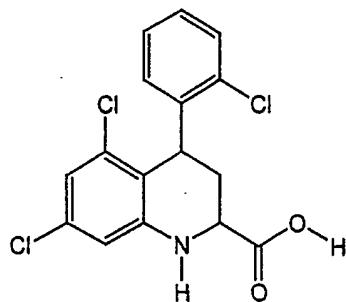
Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

5 MS (EI) m/z: (M^+)340

Beispiel 32

10



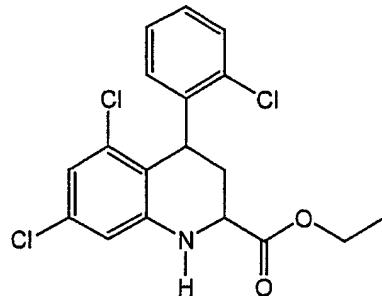
5,7-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (32)

Verbindung 32 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2-Chlorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.
15 Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

20 MS (EI) m/z: (M^+)356

Beispiel 33



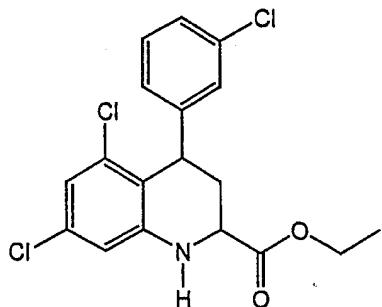
5,7-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (33)

Verbindung 33 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2-Chlorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

5 Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺) 384

10 Beispiel 34



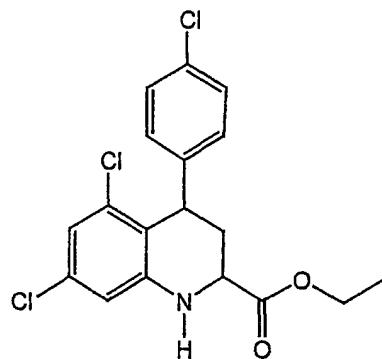
5,7-Dichlor-4-(3-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (34)

15 Verbindung 34 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Chlorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M^+) 384

Beispiel 35

5



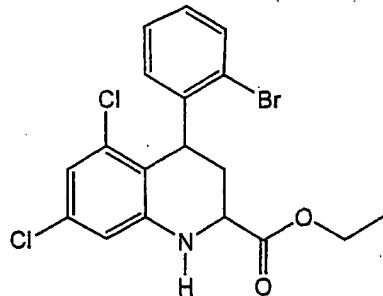
5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (35)

Verbindung 35 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Chlorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

10 Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M^+) 384

15 **Beispiel 36**



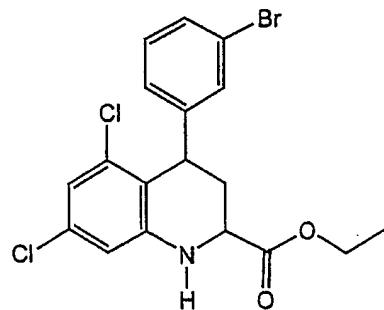
4-(2-Brom-phenyl)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (**36**)

Verbindung **36** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2-Bromstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

5 Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M^+) 429

10 Beispiel 37



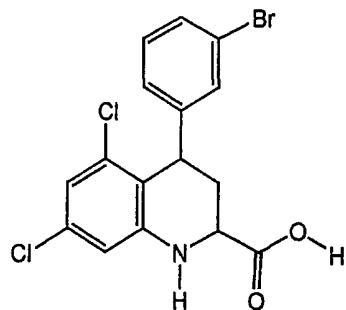
4-(3-Brom-phenyl)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (**37**)

15 Verbindung **37** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Bromstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺)429

5 **Beispiel 38**



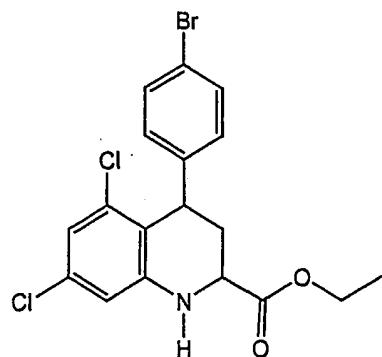
4-(3-Brom-phenyl)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (38)

10 Verbindung 38 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Bromstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

15 Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺)401

20 **Beispiel 39**

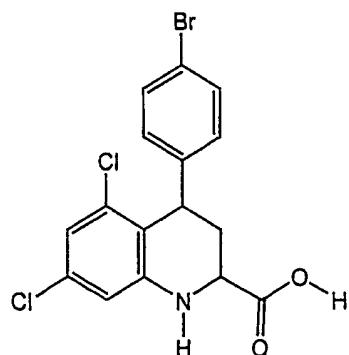


4-(4-Brom-phenyl)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (39)

Verbindung 39 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Bromstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.
 5 Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺)429

10

Beispiel 40

4-(4-Brom-phenyl)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (40)

15

Verbindung **40** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Bromstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

5 Die anschließende Verseifung erfolgte mit 1.0 ml Natronlauge (6 N, Wasser) in 20.0 ml Ethanol.

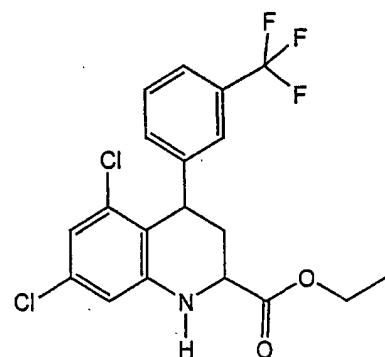
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺)401

10

15

Beispiel 41



5,7-Dichlor-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (**41**)

20

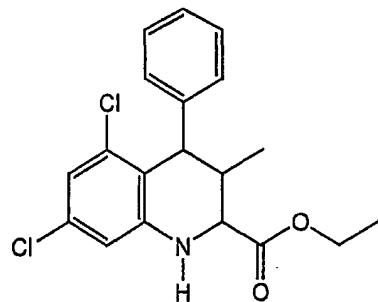
Verbindung **41** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Trifluormethylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

25 Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺)417

5

Beispiel 42



5,7-Dichlor-3-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (42)

10 Verbindung **42** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol β -Methylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

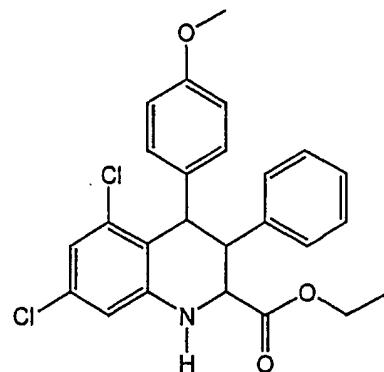
15

MS (EI) m/z: (M⁺)363

Beispiel 43

20

80



5,7-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (

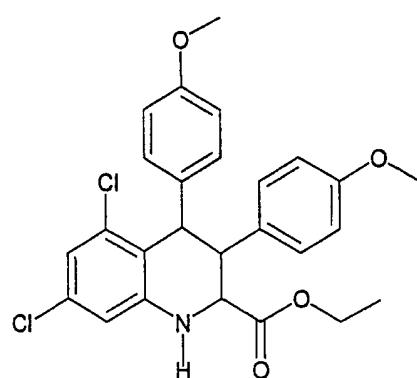
Verbindung 43 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol trans-4-Methoxystilben und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺) 455

10

Beispiel 44



5,7-Dichlor-3,4-bis-(4-methoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (44)

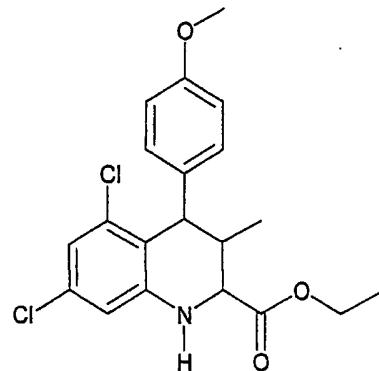
Verbindung **44** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol trans-4,4'-Dimethoxystilben und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

5 Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M^+)485

10

Beispiel 45



5,7-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (45)

15

Verbindung **45** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol Anethol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

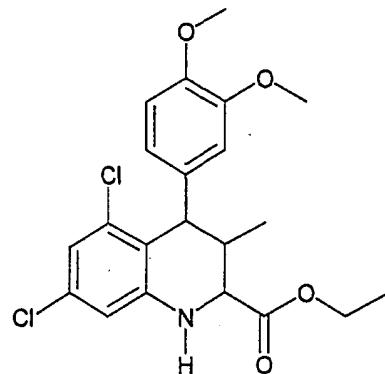
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

20

MS (EI) m/z: (M^+)393

Beispiel 46

5



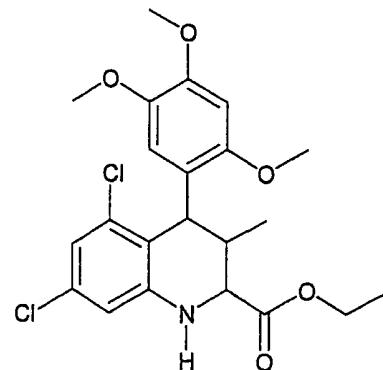
5,7-Dichlor-4-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (**46**) Verbindung **46** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 1,2-Dimethoxy-4-prop-1-enylbenzol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

10 Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺)423

15

Beispiel 47



5,7-Dichlor-3-methyl-4-(2,4,5-trimethoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylest

5

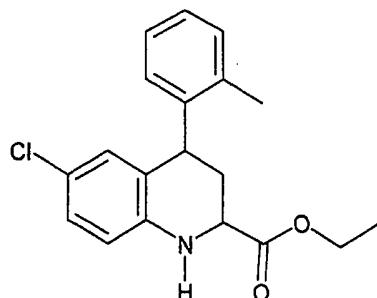
Verbindung **47** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol β -Asaron und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

10

MS (EI) m/z: (M⁺)453

15 **Beispiel 48**

6-Chlor-4-o-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (**48**)

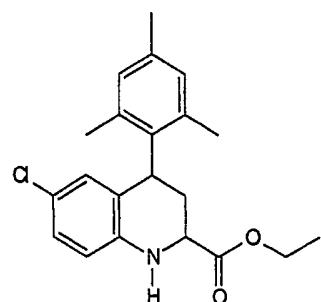
Verbindung **48** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2-Methylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺)329

15 Beispiel 49

20



25

6-Chlor-4-(2,4,6-trimethylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (49)

5 Verbindung 49 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2,4,6-Trimethylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

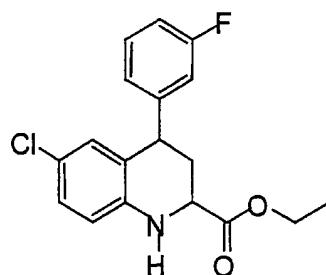
10

MS (EI) m/z: (M⁺) 357

Beispiel 50

15

20



25

6-Chlor-4-(3-fluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (50)

30

Verbindung 50 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Fluorostyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

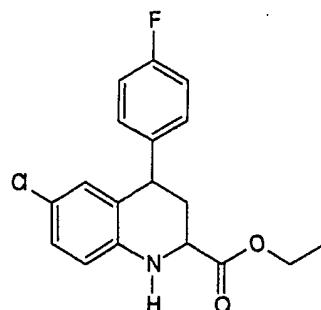
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺) 333

Beispiel 51

5

10



6-Chlor-4-(4-fluorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester
(51)

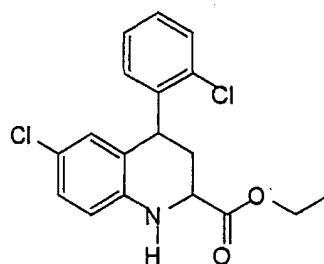
15 Verbindung **51** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Fluorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

20 MS (EI) m/z: (M⁺)333

25

Beispiel 52

30



6-Chlor-4-(2-chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester
(52)

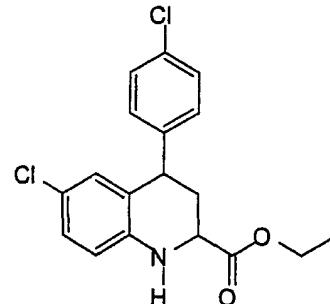
5 Verbindung **52** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2-Chlorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

10 MS (EI) m/z: (M^+)383

Beispiel 53

15

20



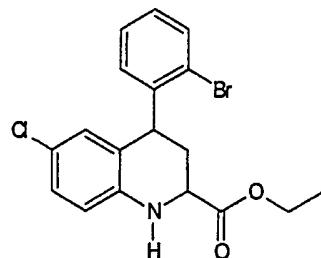
25 6-Chlor-4-(4-chlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester
(53)

Verbindung **53** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Chlorstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.
30 Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M^+)383

Beispiel 54

5



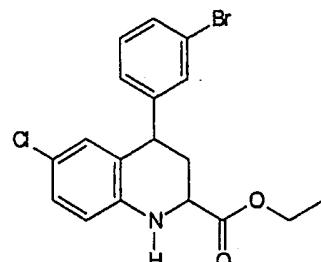
10 6-Chlor-4-(2-bromophenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester
(54)

15 Verbindung 54 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2-Bromstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺)395

20 **Beispiel 55**

25



30 6-Chlor-4-(3-bromophenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester
(55)

Verbindung 55 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 3-Bromstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt. Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

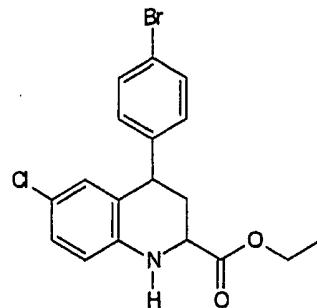
5

MS (EI) m/z: (M⁺)395

Beispiel 56

10

15



6-Chlor-4-(4-bromophenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester
20 (56)

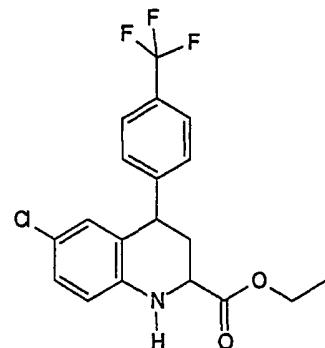
Verbindung 56 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Bromstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.
25 Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M⁺)395

30 Beispiel 57

90

5



10 6-Chlor-4-(4-trifluormethylphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (57)

Verbindung 57 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 4-Trifluormethylstyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

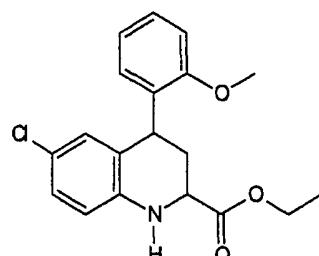
MS (EI) m/z: (M⁺)383

20

Beispiel 58

25

30



6-Chlor-4-(2-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester (58)

Verbindung **58** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 4-Chloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol 2-Methoxystyrol und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril dargestellt.
5

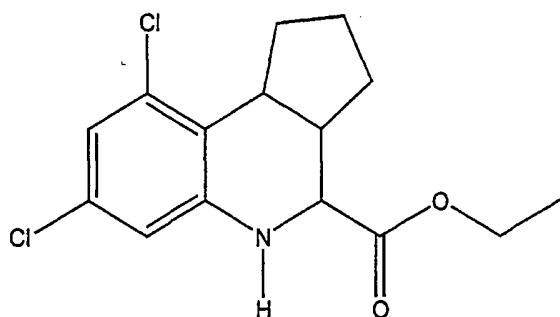
Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: (M^+)345

10

Beispiel 59

15



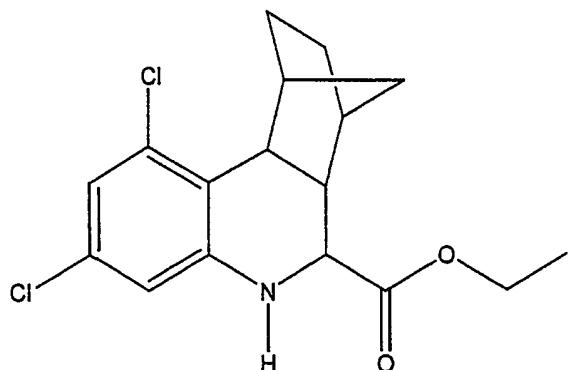
7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]chinolin-4-carbonsäure-ethylester (**59**)

20

Verbindung **59** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol Cyclopenten und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 89% Ausbeute dargestellt.

25 Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 313 (M^+).

Beispiel 60

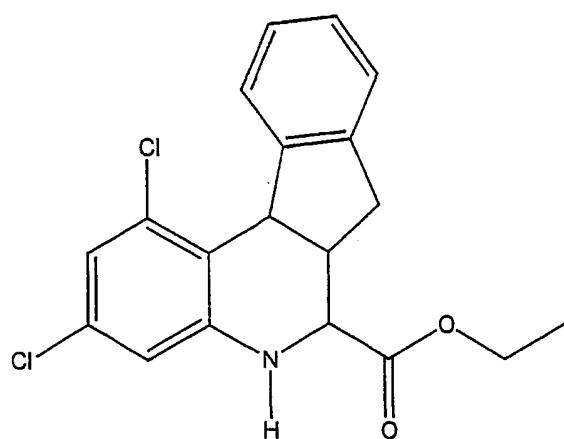
1,3-Dichlor-7,10-methano-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydrophenanthridin-6-carbon-säureethylester (60)

Verbindung 60 wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol Bicyclo[2.2.1]hept-2-en und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 89% Ausbeute dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 339 (M⁺).

15 **Beispiel 61**



5,6a,7,11b-tetrahydro-6H-indeno-[2,1-c]chinolin-6-carbonsäureethylester
(61)

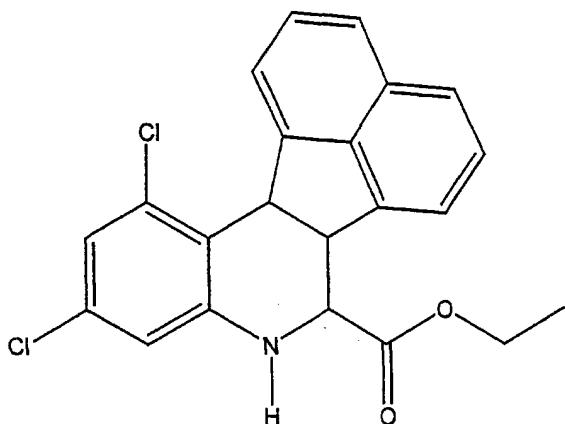
5 Verbindung **61** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol Inden und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 89% Ausbeute dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

10

MS (EI) m/z: 361 (M⁺).

15
Beispiel 62



20
10,12-Dichlor-6b,7,8,12b-tetrahydro-8-azabenzo[j]fluoranthren-7-carbonsäureethyl-ester (**62**)

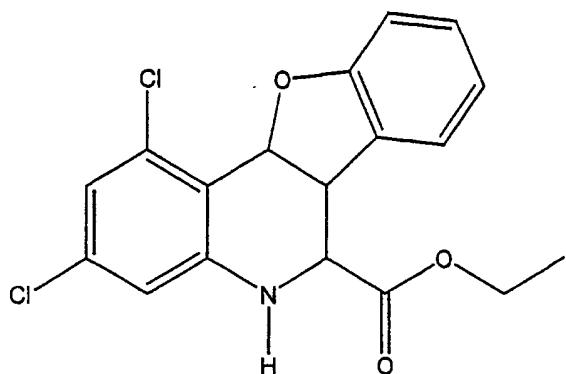
Verbindung **62** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol Acenaphthen und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 89% Ausbeute dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 397 (M⁺).

5

Beispiel 63



10 1,3-Dichlor-5,6,6a,11a-tetrahydro-11-oxa-5-aza-benzo[a]fluoren-6-
carbonsäureethyl-ester (**63**)

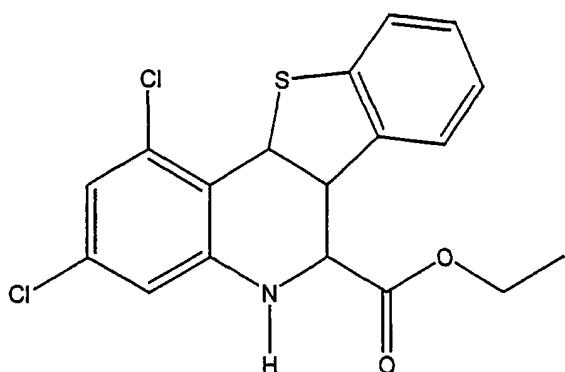
Verbindung **63** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-
Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol
15 Benzofuran und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 89%
Ausbeute dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

MS (EI) m/z: 363 (M⁺).

20

Beispiel 64



1,3-Dichlor-5,6,6a,11a-tetrahydro-11-thia-5-aza-benzo[a]fluoren-6-carbonsäureethyl-ester (**64**)

5 Verbindung **64** wurde gemäß dem Grundverfahren aus 5.0 mmol 3,5-Dichloranilin, 5.5 mmol Ethylglyoxalat-Lösung (50%, Toluol), 15.0 mmol Thianaphathen und 5.0 mmol Trifluoressigsäure in 30.0 ml Acetonitril in 89% Ausbeute dargestellt.

Zur Charakterisierung wurde ein ESI-MS aufgenommen:

10

MS (EI) m/z: 379 (M⁺).

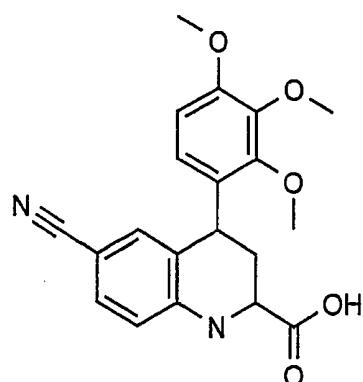
Beispiel 65

15



7,8-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**65**)

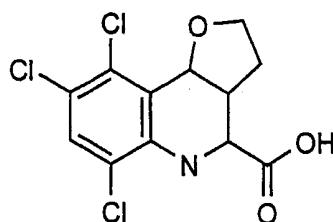
20 Verbindung **65** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 2,3-Dichloranilin, Glyoxylsäure und 2-Chlorstyrol dargestellt.

Beispiel 66

5 6-Cyano-4-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäure (66)

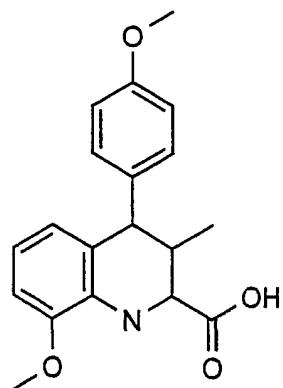
Verbindung 66 wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 4-Aminobenzonitril, Glyoxylsäure und 2,3,4-Tetramethoxystyrol dargestellt.

10 **Beispiel 67**



15 6,8,9-Trichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-furo[3,2-c]chinolin-4-carbonsäure (67)
Verbindung 67 wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 2,4,5-Trichloranilin, Glyoxylsäure und 2,3-Dihydrofuran dargestellt.

20 **Beispiel 68**

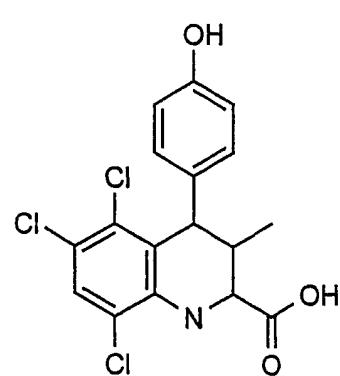


8-Methoxy-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**68**)

5

Verbindung **68** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 2-Methoxyanilin, Glyoxylsäure und *trans*-Anethol dargestellt.

10



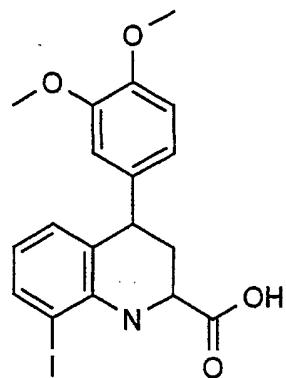
15

5,6,8-Trichlor-4-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (**69**)

Verbindung **69** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 2,3,5-Trichloranilin, Glyoxylsäure und 2-Propenylphenol dargestellt.

20

Beispiel 70

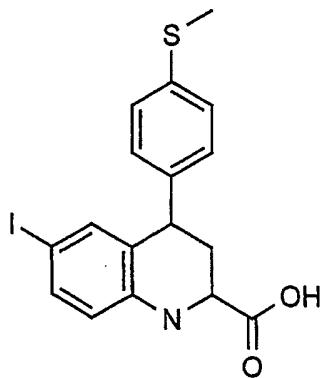


4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-8-iodo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
(70)

5 Verbindung 70 wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 2-Iodanilin, Glyoxylsäure und 3,4-Dimethoxystyrol dargestellt.

Beispiel 71

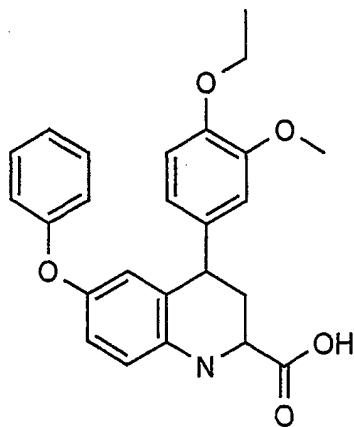
10



6-Iodo-4-(4-methylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
(71)

15 Verbindung 71 wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 4-Iodanilin, Glyoxylsäure und 1-Methylsulfanyl-4-vinylbenzol dargestellt.

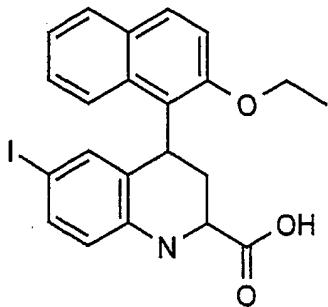
20 **Beispiel 72**



4-(4-Ethoxy-3-methoxy-phenyl)-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (72)

5 Verbindung 72 wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 4-Phenoxyanilin, Glyoxylsäure und 1-Ethoxy-2-methoxy-4-vinyl-benzol dargestellt.

10 Beispiel 73

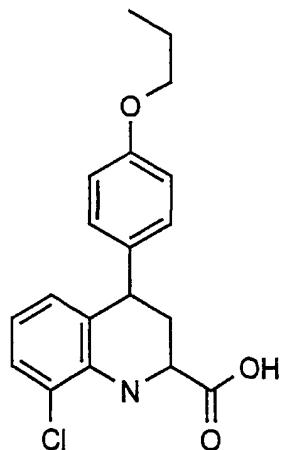


4-(2-Ethoxy-naphthalen-1-yl)-6-iod-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (73)

15 Verbindung 73 wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 4-Iodanilin, Glyoxylsäure und 2-Ethoxy-1-vinylnaphthalin dargestellt.

20 Beispiel 74

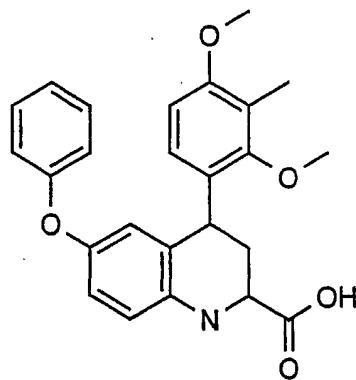
100



8-Chlor-4-(4-propoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure (74)

Verbindung **74** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 2-
5 Chloranilin, Glyoxylsäure und 4-Propoxystyrol dargestellt

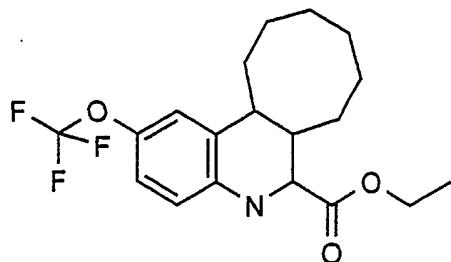
Beispiel 75



10 **4-(2,4-Dimethoxy-3-methylphenyl)-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-**
carbonsäure (75)

Verbindung **75** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 4-
15 Phenoxyanilin, Glyoxylsäure und 2,4-Dimethoxy-3-methylstyrol dargestellt

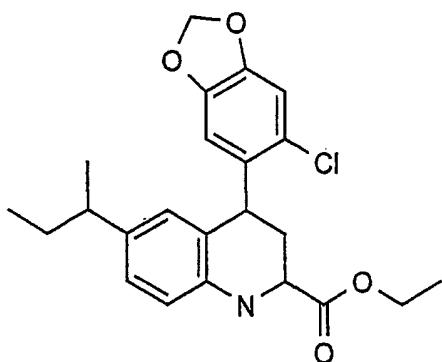
Beispiel 76



5 2-Trifluormethoxy-5,6,6a,7,8,9,10,11,12,12a-decahydro-5-aza-
cycloocta[a]naphthalen-6-carbonsäure ethyl ester (**76**)

Verbindung **76** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 4-(Trifluormethoxy)-anilin, Glyoxylsäureethylester und Cycloocten dargestellt

10 **Beispiel 77**



15 6-sec-Butyl-4-(6-chlor-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-
carbonsäure ethyl ester (**77**)

Verbindung **77** wurde gemäß des automatisierten Verfahrens aus 4-sec-
Butylanilin, Glyoxylsäureethylester und 5-Chlor-6-vinyl-benzo[1,3]dioxol
dargestellt

20 Die Beispiele 78 bis 102 wurden analog dargestellt.

Beispiel	Name
78	4-Anthracen-9-yl-6-chlor-8-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
79	6-sec-Butyl-4-naphthalen-1-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
80	4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-8-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2- carbonsäure
81	8-Chlor-6-fluor-4-naphthalen-2-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
82	4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-

	carbonsäure
83	6-Chlor-8-fluor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
84	8-Chlor-6-fluor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
85	4-(4-Brom-phenyl)-6-chlor-8-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
86	7,8-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
87	6-Chlor-4-(4-chlor-phenyl)-7-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
88	2-Cyano-5,6a,7,11b-tetrahydro-6H-indeno[2,1-c]chinolin-6-carbonsäure ethyl ester
89	4-(2-Chlor-phenyl)-6-cyano-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
90	6-brom-8-chlor-3-methyl-4-phenyl-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure ethyl ester
91	6-Brom-8-chlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
92	6-Brom-4-(2-bromophenyl)-8-chlor-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
93	4-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-6-methylsulfanyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
94	6-Cyano-3,4-bis-(4-methoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
95	8-Chlor-6-fluor-34-bis-(4-methoxy-phenyl)-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure ethyl ester
96	4-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-6-tert-butyl-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure ethyl ester
97	5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
98	5,7-Dichlor-4-(3-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
99	5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
100	1,3-Dichlor-5,6,6a,7,8,12b-hexahydro-benzo[k]phenanthridine-6-carbonsäure
101	1,3-Dichlor-5,6a,7,11b-tetrahydro-6H-indeno[2,1-c]chinolin-6-carbonsäure
102	5,7-Dichlor-4-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

Beispiel 103

Rezeptorbindung (Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals)

5

Die Untersuchungen zur Bestimmung der Affinität der erfindungsgemäßigen Verbindungen der Formel I zur Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals wurde an Hirnmembran-homogenaten (Homogenat von Cortex- und Hippocampus-Areal aus dem Hirn von männlichen Ratten, Stamm Wistar) durchgeführt [B.M. Baron, B.W. Siegel, B.L. Harrison, R.S. Gross, C. Hawes and P.Towers, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 279, S. 62, 1996].

Hierzu wurde Cortex und Hippocampus aus frisch entnommenen Rattengehirnen freipräpariert und in 5 mmol/l TRIS-Aacetatpuffer, 0,32 mol/l Sacharose pH 7,4 (10 ml/g Frischgewicht) mit einem Potter-Homogenisator (Fa. Braun/Melsungen 10 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung

homogenisiert und anschließend für 10 Minuten bei 1.000 g und 4°C zentrifugiert. Der erste Überstand wurde gesammelt und das Sediment erneut mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer, 0,32 mol/l Sacharose pH 7,4 (5 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) mit dem Potter-Homogenisator (10 5 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung homogenisiert und für 10 Minuten bei 1.000 g und 4°C zentrifugiert. Der resultierende Überstand wurde mit dem Überstand aus der ersten Zentrifugation vereinigt und bei 17.000 g für 20 Minuten bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand nach dieser 10 Zentrifugation wurde verworfen und das Membran-sediment mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 8,0 (20 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert.

Anschließend wurde das Membranhomogenat für 1 Stunde bei 4°C inkubiert für 30 Minuten bei 50.000 g und 4°C zentrifugiert. Der Überstand wurde 15 verworfen und das Zentrifugen-röhrchen mit dem Membransediment mit Parafilm verschlossen und für 24 Stunden bei -20°C eingefroren. Am folgenden Tag wurde das Membransediment aufgetaut und mit eiskaltem 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer, 0,1 % Saponin (w/v) pH 7,0 (10 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und mit 10 Kolbenhüben bei 20 500 Upm homogenisiert und anschließend für 20 Minuten bei 50.000 g und 4°C zentrifugiert. Der resultierende Überstand wurde verworfen und das Sediment in einem kleinen Volumen mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 (ca. 2 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und erneut mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert. Nach Bestimmung des 25 Proteingehaltes wurde das Membranhomogenat mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 auf eine Proteinconzentration von 10 mg Protein/ml eingestellt und in Aliquoten bis zur Testung eingefroren.

Für den Rezeptorbindungstest wurden Aliquote aufgetaut 1:10 mit 5 mmol/l 30 TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 verdünnt, mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm mit dem Potter-Homogenisator (10 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung homogenisiert und für 60 Minuten bei 55.000 g bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand wurde dekantiert und das Membransediment mit eiskaltem 50

mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 auf eine Proteinkonzentration von 1 mg/ml eingestellt und erneut mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert und unter Rühren auf einem Magnetrührer im Eisbad in Suspension gehalten. Von diesem Membranhomogenat wurden jeweils 100 µl je 1 ml-Ansatz im 5 Rezeptorbindungstest eingesetzt (0,1 mg Protein/ml im Endansatz).

Im Bindungstest wurde als Puffer 50 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 sowie als radioaktiver Ligand 1 nmol/l (³H)-MDL 105.519 (B.M. Baron et al. 1996) eingesetzt. Der Anteil an unspezifischer Bindung wurde in Anwesenheit von 10 1 mmol/l Glycin bestimmt.

In weiteren Ansätzen wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Konzentrationsreihen zugegeben und die Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner spezifischen Bindung an die Glycin-Bindungsstelle des 15 NMDA-Rezeptorkanals ermittelt. Die jeweiligen Dreifachansätze wurden über 120 Minuten bei 4°C inkubiert und anschließend zur Bestimmung des an das Membranhomogenat gebundenen radioaktiven Liganden mittels Filtration durch Glasfaser-Filtermatten (GF/B) geerntet. Die auf den Glasfaser-Filtern zurückgehaltene Radioaktivität wurde nach Zugabe von Szintillator im β- 20 Counter gemessen.

Die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals wurde als IC₅₀ (Konzentration mit 50 % Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner spezifischen Bindung) 25 nach dem Massenwirkungsgesetz mittels nichtlinearer Regression berechnet und ist in Tabelle 1 nach Umrechnung (nach der Cheng-Prussoff-Beziehung) als Ki-Wert (Mittelwert von 3 unabhängigen Versuchen) angegeben oder als prozentualer Anteil des zuvor gebundenen radioaktiven Liganden s.o., der bei einer Konzentration von 10 µmol/l der zu testenden erfindungsgemäßen 30 Substanz aus seiner spezifischen Bindung verdrängt wird.

Tabelle 1

Beispiel	GlycinBindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals	
	Ki ($\mu\text{mol/l}$)	Verdrängung (%, 10 $\mu\text{mol/l}$)
2	0.3	100
14	-	38
15	-	75
16	-	35
17	-	21
18	-	51
19	-	26
20	-	61
21	-	26
22	-	68
26	-	43
27	-	75
28	-	35
29	-	78
30	-	32
31	-	58
32	-	92
33	-	40
34	-	32
35	-	32
36	-	46
38	-	72
40	-	70
41	-	38
42	-	21
51	-	21
52	-	22
54	-	22
59		14
60		23
61		15
81		66
82		96
83		93
84		79
85		61
86		33
87		37
88		34
89		30
90		46
91		46

92		62
93		44
94		55
95		33
96		29
97		39
98		51
99		43
100		80
101		98
102		61

Beispiel 104

NMDA/Glycin-induzierte Ionenströme an RNA-injizierten *Xenopus* Oocyten

5

Die Untersuchung zur Bestimmung von Funktionsänderungen des NMDA-Rezeptorkanals durch die erfindungsgemäße Verbindung der Formel I wurde an Oozyten des Südafrikanischen Krallenfrosches, *Xenopus laevis*, durchgeführt. Hierzu wurden neuronale NMDA-Rezeptorkanäle nach 10 Injektion von RNA aus Rattenhirn in Oozyten ausgebildet und durch Koapplikation von NMDA und Glycin ausgelöste Ionenströme gemessen.

Xenopus Oozyten der Stadien V und VI (Dumont, J.N., Journal of Morphology, Vol. 136, 1972) wurden mit Gesamt-RNA aus Hirngewebe 15 adulter Ratten mikro-injiziert (100-130 ng/Zelle) und bis zu 10 Tage in Kulturmedium (Zusammensetzung in mmol/l: 88.0 NaCl, 1.0 KCl, 1.5 CaCl₂, 0.8 MgSO₄, 2.4 NaHCO₃, 5 HEPES, 100 IU/ml Penicillin, 100 µg/ml Streptomycin, pH 7.4) bei 20 °C gehalten. Transmembranöse Ionenströme wurden mit Hilfe der konventionellen Zwei-Elektroden-20 Spannungsklemmtechnik bei einem Haltepotential von -70 mV registriert (P. Bloms-Funke P, M. Madeja, U. Mußhoff, E.-J. Speckmann, Neuroscience Letters, Vol. 205, S. 115, 1996). Zur Datenaufzeichnung und Steuerung der Versuchsapparatur wurden das OTC-Interface und die Software Cellworks verwendet (npi,FRG). Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden einem 25 nominal Mg²⁺-freien Medium (Zusammensetzung in mmol/l: 89.0 NaCl, 1.0 KCl, 1.8 CaCl₂, 2.4 NaHCO₃, 5 HEPES, pH 7.4) zugesetzt und mit Hilfe

einer Konzentrationsklemme systemisch appliziert (npi, FRG). Um Substanzeffekte zu testen, die über die Glycin B-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals vermittelt sind, wurde die Glycin-Dosiswirkungskurve mit und ohne die jeweilige erfindungsgemäße Verbindung aufgezeichnet. Dazu 5 wurde NMDA in einer fixen Konzentration von 100 µmol/l mit Glycin in steigenden Konzentrationen (0-100 µmol/l) kumulativ koappliziert. Im Anschluß wurde das Experiment in gleicher Weise mit einer festen Konzentration der erfindungsgemäßen Verbindung wiederholt. Zur Abschätzung der Selektivität für NMDA- versus AMPA-Rezeptorkanäle 10 wurden die Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindung (10 µmol/l) zusätzlich auf durch AMPA (100µmol/l) ausgelöste Ionenströme untersucht. Die Stromamplituden wurden auf die der Kontrollantwort auf Koapplikation von NMDA (100 µmol/l) mit Glycin (10 µmol/l) normiert. Die Analyse der Daten wurde mit der Software Igor-Pro (Version 3.1, WaveMetrics, USA) 15 durchgeführt. Alle Ergebnisse wurden als Mittelwert ± Standardfehler (SEM) aus mindestens 3 Experimenten an verschiedenen Oozyten von mindestens zwei Fröschen angegeben. Die Signifikanz für ungepaarte Meßgrößen wird mit Hilfe des Mann-Whitney U-Test und für gepaarte Meßgrößen durch den Wilcoxon-Test ermittelt (Sysstat, SPSS Inc., USA). EC₅₀-Werte werden nach 20 folgender Formel berechnet:

$$Y = Y_{\min} + (Y_{\max} - Y_{\min}) / (1 + (X/EC_{50})^p)$$

(Y_{min} = minimaler Testwert, Y_{max} = maximaler Testwert, Y= 25 relative Stromamplitude, X = Konzentration der Testsubstanz, p = Slope-Faktor). Bei Rechtsverschiebung der Glycin-Dosiswirkungskurve wurde anhand einer Schild-Regression der pA₂-Wert der erfindungsgemäßen Verbindung graphisch ermittelt. Konzentrationsverhältnisse wurden anhand der EC₅₀-Werte kalkuliert, die für jede Dosiswirkungskurve unabhängig 30 errechnet wurden.

Für das Beispiel Nr. 2 wird die Rechtsverschiebung der Glycin-Dosiswirkungskurve in Abbildung 1 gezeigt (relative Amplitude:

Stromamplitude, normiert auf die Antwort nach Gabe von NMDA/Glycin (100/10 µmol/l)). Ergebnisse ausgewählter erfindungsgemäßer Verbindungen bzgl. ihrer Wirkungen auf die Glycin-Dosiswirkungskurve sowie auf AMPA-induzierte Ionenströme wurden in Tabelle 2 zusammengestellt.

5

Tabelle 2: Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindungen auf durch NMDA/Glycin und durch AMPA ausgelöste Ionenströme an RNA-injizierten Oozyten.

Beisp. Nr.	NMDA/Glycin-induzierte Ionenströme	AMPA-induzierte Ionenströme
	pA ₂ -Wert bzgl. der Glycin- Dosiswirkungskurve	Hemmung bei 10µmol/l der erfindungsgemäßen Verbindungen
2	6.40	5.4 % (n=2)

10

Beispiel 105
Formalin-Test, Ratte

15 Die Untersuchungen zur Bestimmung der antinociceptiven Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I wurden im Formalin-Test an männlichen Ratten (Sprague-Dawley, 150 - 170 g) durchgeführt.

20 Im Formalin-Test werden die erste (frühe) Phase (0 - 15 min nach Formalin-Injektion) und die zweite (späte) Phase (15 - 60 min nach Formalin-Injektion) unterschieden (D. Dubuisson, S.G. Dennis, Pain 4, 161 - 174 (1977)). Die frühe Phase stellt als direkte Reaktion auf die Formalin-Injektion ein Modell für Akutschmerz dar, während die späte Phase als Modell für persistierenden (chronischen) Schmerz angesehen wird (T.J.Coderre, J. Katz, A.L. Vaccarino, R. Melzack, Pain, Vol. 52, S. 259, 1993).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in der zweiten Phase des Formalin-Tests untersucht, um Aussagen über Substanzwirkungen im chronisch/entzündlichen Schmerz zu erhalten.

5 Durch eine einmalige subkutane Formalin-Injektion (50 µl, 5 %ig) in die dorsale Seite der rechten Hinterpfote wurde bei freibeweglichen Versuchstieren eine nociceptive Reaktion induziert, die sich in folgenden Verhaltensparametern darstellt: Heben und Halten der betroffenen Pfote (Score 1), Schütteln bzw. Zucken (Score 2), Lecken und Beißen (Score 3).

10 Die aufgrund der Formalininjektion ausgelösten differierenden Verhaltensweisen wurden durch Beobachtung der Tiere in der späten Phase des Formalin-Tests kontinuierlich erfaßt und in einer Bewertung unterschiedlich gewichtet. Normalverhalten, bei dem das Tier alle vier Pfoten gleichmäßig belastet, wurde als Score 0 registriert. Abhängig von der

15 Applikationsart der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde der Applikationszeitpunkt vor der Formalin-Injektion gewählt (intraperitoneal: 15 min, intravenös: 5 min). Nach Injektion von Substanzen, die im Formalin-Test antinoizeptiv wirksam sind, sind die beschriebenen Verhaltensweisen (Score 1 - 3) der Tiere reduziert, evtl. sogar aufgehoben. Der Vergleich

20 erfolgte mit Kontrolltieren, die Vehikel (Lösungsmittel) vor Formalinapplikation erhalten hatten. Das nozizeptive Verhalten wurde als sogenannte Schmerz-Rate (Pain-Rate, PR) berechnet. Die verschiedenen Verhaltensparameter erhielten eine unterschiedliche Gewichtung (Faktor 0, 1, 2, 3). Die Kalkulation erfolgte in Teilintervallen von 3 min nach folgender

25 Formel:

$$PR = [(T_0 \times 0) + (T_1 \times 1) + (T_2 \times 2) + (T_3 \times 3)] / 180,$$

wobei T_0 , T_1 , T_2 , und T_3 jeweils der Zeit in Sekunden entspricht, in der das Tier die Verhaltensweisen 0, 1, 2 oder 3 zeigte. Substanz- und Vehikelgruppen umfassen jeweils $n = 10$ Tiere. Basierend auf den PR-Berechnungen wurde die Substanzwirkung als Änderung gegen Kontrolle in

Prozent ermittelt. Die ED₅₀-Berechnungen erfolgten mittels Regressionsanalyse.

5 Alle untersuchten erfundungsgemäßen Verbindungen zeigten eine mittelstarke bis starke Hemmung der durch Formalin induzierten Nociception.

Die Ergebnisse ausgewählter Untersuchungen im Formalin-Test Ratte sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

10

Tabelle 3:

Verbindung	Applikationsart	Dosierung [mg/kg]	% Hemmung der durch Formalin induzierten Nociception
1	i.p.	21.5	88.3
2	i.p.	21.5	64.5
4	i.v.	21.5	67.1
26	i.p.	21.5	82.6
33	i.p.	21.5	69.0
34	i.p.	21.5	53.1
35	i.p.	21.5	21.9

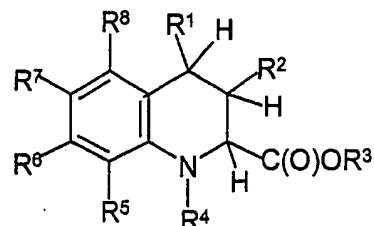
15

Beispiel 106: Parenterale Applikationsform

38,5 g der Verbindung 2 werden in 1 l Wasser für Injektionszwecke bei Raumtemperatur gelöst und anschließend durch Zugabe von wasserfreier Glukose für Injektionszwecke auf isotone Bedingungen eingestellt.

Patentansprüche

1. Substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I



5

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren,

worin

15 **entweder**

R¹ und **R²** zusammen jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

20 -(CH₂)_n- mit n= 3-10,

-CH=CH-CH₂-,

-CH=CH-CH₂-CH₂-,

-CH₂-CH=CH-CH₂-,

-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-,

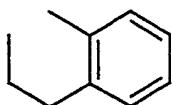
25 -CH₂-CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-,

-O-CH₂-CH₂-,

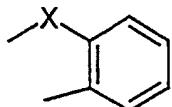
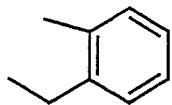
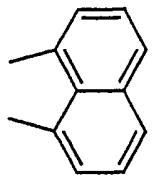
-O-CH₂-CH₂-CH₂-,

-CH₂-O-CH₂-,

-CH₂-CH₂-O-CH₂-,



5



X= O, S.

10 bilden,

R³ ausgewählt ist aus

15 H; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20

R^4 ausgewählt ist aus

5 R^{4a} oder ZR^{4a} mit $Z = C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl}, C_2\text{-}C_6\text{-Alkenyl}$ oder $C_2\text{-}C_6\text{-Alkinyl}$, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, mit R^{4a} ausgewählt aus

10 H; $C_1\text{-}C_{12}\text{-Alkyl}, C_2\text{-}C_{12}\text{-Alkenyl}$ oder $C_2\text{-}C_{12}\text{-Alkinyl}$, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $C_3\text{-}C_8\text{-Cycloalkyl}$, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15 $C(O)R^9, C(O)OR^9, C(S)R^9, C(S)OR^9$ bzw. $S(O_2)R^9$ mit R^9 ausgewählt aus

20 H; $C_1\text{-}C_{10}\text{-Alkyl}, C_2\text{-}C_{10}\text{-Alkenyl}$ oder $C_2\text{-}C_{10}\text{-Alkinyl}$, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $C_3\text{-}C_8\text{-Cycloalkyl}$, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, insbesondere Phenethyl, 1-Adamantyl, 2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2-,3- oder 4-

25 Pyridyl; Thiazolyl;

30

SR^{10} mit R^{10} ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

5 C(O)NR¹¹R¹², C(O)NR¹¹NR¹²R¹³, C(NR¹¹)NR¹²R¹³,
C(S)NR¹¹R¹² oder C(S)NR¹¹NR¹²R¹³, wobei R¹¹, R¹² und R¹³
unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

10 H; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkinyl,
jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder
mehrheitlich substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-
15 Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder
mehrheitlich substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem
entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein
C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl
oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach
substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl,
jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder
unsubstiutuiert;

20 R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

25 H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-
Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach
substituiert oder unsubstituiert;

30 OR¹⁴, OC(O)R¹⁴, OC(S)R¹⁴, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴, C(S)R¹⁴,
C(S)OR¹⁴, SR¹⁴, S(O)R¹⁴ bzw. S(O₂)R¹⁴, wobei R¹⁴ ausgewählt ist
aus

35 H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils
verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach
substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt
oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder
unsubstiutuiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei
dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N

ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5

$\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{NR}^{15}\text{C(O)R}^{18}$, $\text{C}(\text{NR}^{15})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ $\text{NR}^{15}\text{C(S)R}^{16}$,
 $\text{C(S)NR}^{15}\text{R}^{16}$ oder $\text{C(S)NR}^{15}\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ oder $\text{S(O}_2\text{)}\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, wobei
 R^{15} , R^{16} und R^{17} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

10

H, O; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

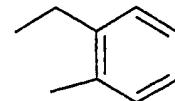
15

20 oder

25 R¹⁵ und R¹⁶ oder R¹⁶ und R¹⁷ zusammen ein C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; oder

30 R^5 und R^6 , R^6 und R^7 oder R^7 und R^8 gemeinsam
 =CR¹⁸-CH=CH-CH= oder =CH-CR¹⁸=CH-CH= bilden,
 mit R¹⁸ ausgewählt aus
 H, F, Cl, Br, I, OH oder C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-
 C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder
 mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

, mit der Maßgabe, daß,

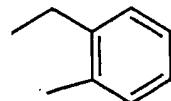


wenn R¹ und R² zusammen -CH=CH-CH₂- oder
5 bilden und R³ (-)p-Menthan-3-ol, insbesondere Menthol oder
Borneol, entspricht, nicht gleichzeitig R⁷ = Cl und R⁵, R⁶ und R⁸ =
H sind,

wenn R¹ und R² zusammen -CH=CH-CH₂- bilden und R³ CH₃
10 entspricht, nicht gleichzeitig R⁷ = H, Cl oder OCH₃ und R⁵, R⁶ und
R⁸ = H sind,

wenn R^{1b} und R^{2a} zusammen -CH=CH-CH₂- bilden und R³ H
entspricht, nicht gleichzeitig R⁷ = OCH₃ oder C(O)NH₂ und R⁵, R⁶
15 und R⁸ = H, R⁵ und R⁷ = CH₃ und R⁶ und R⁸ = H oder R⁵ = OCH₃
und R⁶, R⁷ und R⁸ = H sind,

20 wenn R^{1b} und R^{2a} zusammen -O-CH₂-CH₂- oder



bilden und R³ C₂H₅ entspricht, nicht gleichzeitig R⁷ = H, Cl, CH₃,
OCH₃ oder NO₂ und R⁵, R⁶ und R⁸ = H oder R⁵ = NO₂ und R⁶, R⁷
und R⁸ = H sind;

oder

R¹ ausgewählt ist aus

25 C₁-C₁₀-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach
substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder
ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,
bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens
ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl,

einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

OR^{19} , SR^{19} , SO_2R^{19} mit R^{19} ausgewählt aus

5 C_1-C_{10} -Alkyl, C_2-C_{10} -Alkenyl oder C_2-C_{10} -Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3-C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist;
10 Alkylaryl, Aryl, Alkylheteroaryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^2 ausgewählt ist aus

15 H; C_1-C_{10} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei, wenn R^2 Phenyl ist, R^1 Aryl, O-Aryl oder S-Aryl sein muß,

20 R^3 ausgewählt ist aus

H; C_1-C_{18} -Alkyl, C_2-C_{18} -Alkenyl oder C_2-C_{18} -Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3-C_8 -Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch N, S oder O ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

25

30 R^4 ausgewählt ist aus

R^{4a} oder ZR^{4a} mit $Z = C_1\text{-}C_6\text{-Alkyl, } C_2\text{-}C_6\text{-Alkenyl oder } C_2\text{-}C_6\text{-Alkinyl}$, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, mit R^{4a} ausgewählt aus

5 H; $C_1\text{-}C_{12}\text{-Alkyl, } C_2\text{-}C_{12}\text{-Alkenyl oder } C_2\text{-}C_{12}\text{-Alkinyl}$, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $C_3\text{-}C_8\text{-Cycloalkyl}$, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10 10

15 $C(O)R^9, C(O)OR^9, C(S)R^9, C(S)OR^9$ bzw. $S(O_2)R^9$ mit R^9 ausgewählt aus

20 H; $C_1\text{-}C_{10}\text{-Alkyl, } C_2\text{-}C_{10}\text{-Alkenyl oder } C_2\text{-}C_{10}\text{-Alkinyl}$, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $C_3\text{-}C_8\text{-Cycloalkyl}$, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, insbesondere Phenethyl, 1-Adamantyl, 2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2-,3- oder 4-Pyridyl; Thiazolyl;

25 25

30 SR^{10} mit R^{10} ausgewählt aus
Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

$C(O)NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, $C(NR^{11})NR^{12}R^{13}$,
 $C(S)NR^{11}R^{12}$ oder $C(S)NR^{11}NR^{12}R^{13}$, wobei R^{11} , R^{12} und R^{13}
 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

5 H; C_1-C_{18} -Alkyl, C_2-C_{18} -Alkenyl oder C_2-C_{18} -Alkinyl,
 jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder
 mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C_3-C_8 -
 Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder
 mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem
 10 entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein
 C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist, Alkylaryl
 oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach
 substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl,
 jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder
 unsubstituiert;

15 R^5 , R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

20 H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 ; C_1-C_{10} -Alkyl, C_2-C_{10} -Alkenyl oder C_2-C_{10} -
 Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach
 substituiert oder unsubstituiert;

25 OR^{14} , $OC(O)R^{14}$, $OC(S)R^{14}$, $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{14}$, $C(S)R^{14}$,
 $C(S)OR^{14}$, SR^{14} , $S(O)R^{14}$ bzw. $S(O_2)R^{14}$, wobei R^{14} ausgewählt ist
 aus

30 H; C_1-C_{10} -Alkyl, C_2-C_{10} -Alkenyl oder C_2-C_{10} -Alkinyl, jeweils
 verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach
 substituiert oder unsubstituiert; C_3-C_8 -Cycloalkyl, gesättigt
 oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder
 unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei
 dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N
 ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder
 mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder

Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁶, C(NR¹⁵)NR¹⁶R¹⁷ NR¹⁵C(S)R¹⁶,
 5 C(S)NR¹⁵R¹⁶ oder C(S)NR¹⁵NR¹⁶R¹⁷ oder S(O₂)NR¹⁵R¹⁶, wobei
 R¹⁵, R¹⁶ und R¹⁷ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus
 H, O; C₁-C₁₈-Alkyl, C₂-C₁₈-Alkenyl oder C₂-C₁₈-Alkinyl, jeweils
 10 verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach
 substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt
 oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder
 unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei
 dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N
 15 ersetzt ist, Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder
 mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder
 Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder
 unsubstituiert;

oder

20 R¹⁵ und R¹⁶ oder R¹⁶ und R¹⁷ zusammen ein C₃-C₈-
 Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach
 substituiert oder unsubstituiert, bilden, bzw. einen
 entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-
 Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; oder

25 R⁵ und R⁶, R⁶ und R⁷ oder R⁷ und R⁸ gemeinsam
 =CR¹⁸-CH=CH-CH= oder =CH-CR¹⁸=CH-CH= bilden,
 mit R¹⁸ ausgewählt aus
 H, F, Cl, Br, I, OH oder C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-
 30 C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder
 mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

, mit der Maßgabe, daß,

wenn R^4 , R^6 , R^7 und $R^8 = H$,

- nicht gleichzeitig $R^1 = CH_3$, $R^3 = H$ oder CH_3 und R^2 und $R^5 = H$ sind;
- nicht gleichzeitig R^1 unsubstituiertes Phenyl, $R^3 = C_2H_5$ und R^2 und $R^5 = H$ sind;

5

wenn R^4 , R^5 , R^6 und $R^8 = H$,

- nicht gleichzeitig $R^1 = S\text{-Phenyl}$, $R^2 = H$, $R^7 = Cl$ und $R^3 = CH_3$ sind; oder
- nicht gleichzeitig $R^1 = -S\text{-2-Pyridinyl}$, $R^2 = CH_3$, $R^7 = OCH_3$ und $R^3 = -CH_3\text{-CH=CH}_2$ sind; oder

10

wenn R^2 , R^4 , R^5 und $R^7 = H$ und R^6 und $R^8 = Cl$,

- nicht gleichzeitig $R^1 = \text{Dioxolan}$ und $R^3 = -CH_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ sind.

15

2. Substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^4 ausgewählt ist aus

20

H ; $C_1\text{-}C_{10}\text{-Alkyl}$, $C_2\text{-}C_{10}\text{-Alkenyl}$ oder $C_2\text{-}C_{10}\text{-Alkinyl}$, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $C_3\text{-}C_8\text{-Cycloalkyl}$, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

30

25

$C(O)R^9$ mit R^9 ausgewählt aus

H ; $C_1\text{-}C_{10}\text{-Alkyl}$, $C_2\text{-}C_{10}\text{-Alkenyl}$ oder $C_2\text{-}C_{10}\text{-Alkinyl}$, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $C_3\text{-}C_8\text{-Cycloalkyl}$, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; $Aryl$ oder $Heteroaryl$, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, insbesondere Phenethyl , 1-

Adamantyl, 2-Adamantyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl 2-, 3- oder 4-Pyridyl; Thiazolyl.

3. Substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß
5 einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R⁴
ausgewählt ist aus

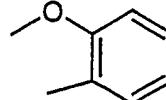
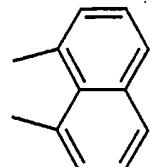
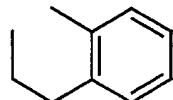
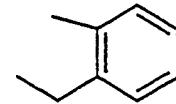
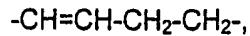
H; C₁-C₁₀-Alkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach
10 substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach
substituiert; vorzugsweise H, CH₃ oder C₂H₅, insbesondere H.

4. Substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß
einem der Ansprüche 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, daß R³
ausgewählt ist aus
15 H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils
verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert
oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt,
einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem
entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im
Ring durch N oder O ersetzt ist; Alkylaryl, einfach oder mehrfach
20 substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils
einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert.

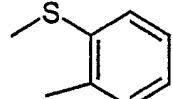
5. Substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß
25 einem der Ansprüche 1 bis 4 dadurch gekennzeichnet, daß R³
ausgewählt ist aus
H; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach
substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, Benzyl, oder Phenethyl,
einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,
30 vorzugsweise H, CH₃ oder C₂H₅, insbesondere H.

6. Substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß
einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ und R²
zusammen

-O-CH₂-CH₂-, (-CH₂)_n mit n=3-6, vorzugsweise 3 oder 6, -



oder



, vorzugsweise -CH=CH-CH₂- oder -CH=CH-CH₂-

5 CH₂-, insbesondere -CH=CH-CH₂-, bilden.

7. Substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ ausgewählt ist aus

10

Phenyl, Naphthyl oder Anthracenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; OR¹⁹ oder SR¹⁹ mit R¹⁹ ausgewählt aus

15

C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

20

vorzugsweise Anthracenyl, Naphthyl oder insbesondere Phenyl, unsubstituiert oder ein oder mehrfach substituiert mit einem Substituenten ausgewählt aus:

25

F, Cl, Br, I, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Methyl, Ethyl, Propyl (n- Propyl, i-Propyl), Butyl (n- Butyl, i-Butyl, t-Butyl), Carboxy, Nitro, Benzyloxy, Phenyl, Hydroxy, Phenoxy, Trifluormethyl, Dioxolyl oder SCH₃

oder OR¹⁹ oder SR¹⁹ mit R¹⁹ ausgewählt aus

C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5

insbesondere Phenyl, Naphtyl und Antracenyl unsubstituiert; O-Hydroxyethyl, Ethoxynaphtyl, 4-Hydroxy-3Methoxyphenyl, 4-

10

Propoxyphenyl, 2,3,4-Trimethylphenyl, 2,4,5-Trimethoxyphenyl, SCH₃, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlor-phenyl, 2-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-Bromphenyl, 3-Bromphenyl, 4-Bromphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 4-Carboxyphenyl, 3-Nitrophenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 3,4-

15

Dimethoxyphenyl, 4-Benzylxy-3-methoxyphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Biphenyl, 4-Methylphenyl, 4-Ethoxyphenyl, 2-Methyl-phenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl, 4-Methylhydroxyphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-Phenoxyphenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Chlor-methylphenyl, 4-tert-Butylphenyl, 3,5-Bis(Trifluormethyl)phenyl, 4-Acetoxy-phenyl, 4-Cyanophenyl, 2-Methoxyphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Trifluormethyl-phenyl, 3-Methoxyphenyl, 2-, 3- oder 4-Benzylxyphenyl, S-Phenyl oder 6-Chlor-benzo[1,3]dioxol-5-yl.

20

25

8. Substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß R² ausgewählt ist aus

30

H; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Phenyl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, vorzugsweise H, Phenyl, unsubstituiert; 4-Methoxyphenyl oder CH₃, insbesondere H.

9. Substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

5

H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10

OR¹⁴, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴ oder SR¹⁴, wobei R¹⁴ ausgewählt ist aus H; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; C₃-C₈-Cycloalkyl, gesättigt oder ungesättigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bzw. einem entsprechenden Heterocyclus, bei dem mindestens ein C-Atom im Ring durch S, O oder N ersetzt ist; Alkylaryl oder Alkylheteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15

NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁶, wobei R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

25

H, O; C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert.

30

10. Substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂; C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkinyl, jeweils verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

5 OR¹⁴, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹⁴ oder SR¹⁴, wobei R¹⁴ ausgewählt ist aus

H; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

10 vorzugsweise R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN; C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

15 OR¹⁴ oder SR¹⁴, mit R¹⁴ ausgewählt aus

C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

20 insbesondere R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, F, Cl, Br, I, CN; CH₃, CF₃, t-Butyl, i-Butyl, -OCH₃, -OCF₃, -SCH₃, -O-Phenyl.

25 11. Substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß

30 R⁵, R⁶ und R⁸ H sowie R⁷ Cl oder
R⁵ und R⁷ H sowie R⁶ und R⁸ Cl bedeuten.

12. Substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um

5 7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäureethylester,

7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure,

10 8-Chlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäureethylester,

15 8-Chlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclo-penta[c]chinolin-4-carbonsäure,

6-Chlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

20 2-Phenoxy-5,6a,11,11a-tetrahydro-6H-inden[1,2-c]chinolin-6-carbonsäure-ethylester,

6-Chlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

25 5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

30 6-Chlor-7-trifluormethyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

4-(2-Hydroxy-ethoxy)-6-trifluormethoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5,7-Dichlor-4-naphthalen-2-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
5
1,3-Dichlor-5,6,6a,7,8,12b-hexahydrobenzo[k]phenanthridin-6-carbonsäure-ethylester,
10
6-Iod-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
15
5,7-Dichlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
20
5,7-Dichlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
25
5,7-Dichlor-4-o-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
30
5,7-Dichlor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
5,7-Dichlor-4-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
5,7-Dichlor-4-(2,-4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,
5,7-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(2,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,
5
5,7-Dichlor-4-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,
10 4-(4-*tert*-Butyl-phenyl)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
5,7-Dichlor-4-(2-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
15 5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
20 5,7-Dichlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
5,7-Dichlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
25 5,7-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
5,7-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
30

130

5,7-Dichlor-4-(3-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5 5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

10 5,7-Dichlor-4-(2-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

15 5,7-Dichlor-4-(3-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

20 5,7-Dichlor-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

25 5,7-Dichlor-4-(3-trifluormethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

30 5,7-Dichlor-3-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

5,7-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

5,7-Dichlor-3,4-bis(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbon-säureethylester,

5,7-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbosäure-ethylester,

5 5,7-Dichlor-4-(3,4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbon-säureethylester,

5,7-Dichlor-3-methyl-4-(2,4,5-trimethoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbon-säureethylester,

10 6-Chlor-4-o-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

6-Chlor-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

15 6-Chlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

20 6-Chlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

6-Chlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

25 6-Chlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

6-Chlor-4-(2-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

30 6-Chlor-4-(3-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

6-Chlor-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5 6-Chlor-4-(4-trifluormethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

 6-Chlor-4-(2-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

10 7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure-ethylester,

 1,3-Dichlor-7,10-methano-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydrophenanthridin-6-carbon-säureethylester,

 5,6a,7,11b-Tetrahydro-6*H*-indeno-[2,1-*c*]chinolin-6-carbonsäureethylester

20 10,12-Dichlor-6b,7,8,12b-tetrahydro-8-azabenzo[*j*]fluoranthren-7-carbonsäureethyl-ester,

 1,3-Dichlor-5,6,6a,11a-tetrahydro-11-oxa-5-aza-benzo[a]fluoren-6-carbonsäureethyl-ester,

25 1,3-Dichlor-5,6,6a,11a-tetrahydro-11-thia-5-aza-benzo[a]fluoren-6-carbonsäureethyl-ester,

 7,8-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

30 6-Cyano-4-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

6,8,9-Trichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-furo[3,2-c]chinolin-4-carbonsäure

5 8-Methoxy-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

10 5,6,8-Trichlor-4-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

15 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-8-iod-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

20 6-Iod-4-(4-methylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

25 4-(4-Ethoxy-3-methoxy-phenyl)-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

30 4-(2-Ethoxy-naphthalen-1-yl)-6-iod-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

 8-Chlor-4-(4-propoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

 4-(2,4-Dimethoxy-3-methylphenyl)-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

 2-Trifluormethoxy-5,6,6a,7,8,9,10,11,12,12a-decahydro-5-aza-cycloocta[a]naphthalen-6-carbonsäure ethyl ester

 6-sec-Butyl-4-(6-chlor-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure ethyl ester

4-Anthracen-9-yl-6-chlor-8-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5 6-sec-Butyl-4-naphthalen-1-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-8-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

10 8-Chlor-6-fluor-4-naphthalen-2-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

15 6-Chlor-8-fluor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

8-Chlor-6-fluor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

20 4-(4-Brom-phenyl)-6-chlor-8-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

7,8-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

25 6-Chlor-4-(4-chlor-phenyl)-7-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

30 2-Cyano-5,6a,7,11b-tetrahydro-6H-indeno[2,1-c]chinolin-6-carbonsäureeethy ester

135

4-(2-Chlor-phenyl)-6-cyano-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5

6-Brom-8-chlor-3-methyl-4-phenyl-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure ethyl ester

10

6-Brom-8-chlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

15

6-Brom-4-(2-bromphenyl)-8-chlor-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

20

4-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-6-methylsulfanyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

25

8-Chlor-6-fluor-34-bis-(4-methoxy-phenyl)-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure ethyl ester

30

4-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-6-tert-butyl-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure ethyl ester

5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5,7-Dichlor-4-(3-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

1,3-Dichlor-5,6,6a,7,8,12b-hexahydro-benzo[k]phenanthridine-6-carbonsäure

5

1,3-Dichlor-5,6a,7,11b-tetrahydro-6H-indeno[2,1-c]chinolin-6-carbonsäure

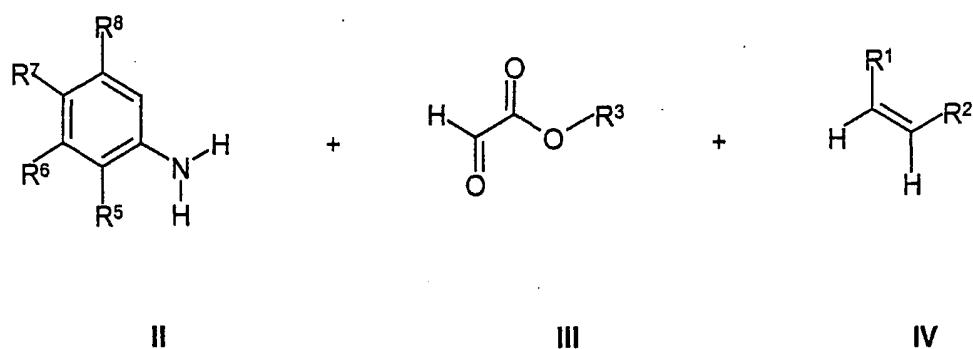
5,7-Dichlor-4-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

10 handelt.

13. Substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 in Form ihrer Hydrochlorid-Salze.

15 14. Verfahren zur Herstellung substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate, gemäß Anspruch 1 mit $R^4 = H$, dadurch gekennzeichnet, daß Aniline gemäß Formel II, in denen R^5 , R^6 , R^7 und R^8 eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben

20



25

mit Glyoxalsäureestern gemäß Formel III und Olefinen gemäß IV, in denen R^1 und R^2 eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit Trifluoressigsäure zwischen 0°C und 100°C umgesetzt werden.

30

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsdauer 0.25 – 12 Stunden, vorzugsweise maximal 2h,

beträgt, die Reaktion bevorzugt bei Temperatur zwischen 20 und 40°C, vorzugsweise Raumtemperatur, erfolgt und/oder die Reaktion eine Eintopfreaktion ist.

5 16. Verfahren zur Herstellung substituierter 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate gemäß Anspruch 1 mit $R^4 \neq H$, dadurch gekennzeichnet, daß nach Ablauf der Reaktion nach Anspruch 13 das Reaktionsprodukt mit $R^4 = H$ in einer Folgereaktion in bekannter Weise umgesetzt wird, so daß der Wasserstoff für R^4 entsprechend 10 der übrigen Bedeutungen von R^4 in Anspruch 1 substituiert wird.

15 17. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 14 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß in einem in den Verfahren eingesetzten Ausgangsprodukt mindestens eine OH-Gruppe durch eine OSi(Ph)₂tert-Butyl-Gruppe, mindestens eine SH-Gruppe durch eine S-p-Methoxybenzylgruppe und/oder mindestens eine NH₂-Gruppe durch eine NO₂-Gruppe ersetzt wurde und vor der Aufreinigung des Endprodukts mindestens eine - vorzugsweise alle - OSi(Ph)₂tert-Butyl- 20 Gruppe/n mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und/oder mindestens eine - vorzugsweise alle - p-Methoxybenzylgruppe/n mit einem Metallamid, bevorzugt Natriumamid, abgespalten und/oder mindestens eine - vorzugsweise alle - NO₂-Gruppe/n - vorzugsweise alle - zu NH₂ reduziert wird.

25 18. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß vor der Aufreinigung des Endprodukts ein Verfahrensprodukt mit mindestens einer C(O)OCH₃- und/oder C(S)OCH₃-Gruppe mit KOH-Lösung bzw. NaOH-Lösung in Methanol bei 40°C – 60°C verseift wird.

30 19. Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff mindestens ein substituiertes 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, in Form seiner Razemate; Enantiomere,

Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, insbesondere des Hydrochloridsalzes.

5

20. Arzneimittel gemäß Anspruch 19 enthaltend als Wirkstoff mindestens ein substituiertes 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivat gemäß Formel I, worin

10 R^5 , R^6 und R^8 H sowie R^7 Cl oder
 R^5 und R^7 H sowie R^6 und R^8 Cl bedeuten.

21. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ausgewählt ist aus

15

7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäureethylester,

20

7,9-Dichlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure,

25

8-Chlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäureethylester,

8-Chlor-3a,4,5,9b-tetrahydro-3H-cyclo-penta[c]chinolin-4-carbonsäure,

6-Chlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

30

2-Phenoxy-5,6a,11,11a-tetrahydro-6H-inden[1,2-c]chinolin-6-carbonsäure-ethylester,

6-Chlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
5
5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
10
6-Chlor-7-trifluormethyl-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
10
4-(2-Hydroxy-ethoxy)-6-trifluormethoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
15
5,7-Dichlor-4-naphthalen-2-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
15
1,3-Dichlor-5,6,6a,7,8,12b-hexahydrobenzo[k]phenanthridin-6-carbonsäure-ethylester,
20
6-Iod-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
20
5,7-Dichlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
25
5,7-Dichlor-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
25
5,7-Dichlor-4-o-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
30
5,7-Dichlor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureester,
30
5,7-Dichlor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

140

5,7-Dichlor-4-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

5,7-Dichlor-4-p-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5

5,7-Dichlor-4-(2,-4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

10

5,7-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(2,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

15

5,7-Dichlor-4-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

4-(4-*tert*-Butyl-phenyl)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

20

5,7-Dichlor-4-(2-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

25

5,7-Dichlor-4-(2-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

30

5,7-Dichlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
5
5,7-Dichlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
5,7-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
10 5,7-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
5,7-Dichlor-4-(3-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
15 5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
5,7-Dichlor-4-(2-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
20 5,7-Dichlor-4-(3-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
5,7-Dichlor-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
25 5,7-Dichlor-4-(3-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,
5,7-Dichlor-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
30 5,7-Dichlor-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure,

5,7-Dichlor-4-(3-trifluormethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

5 5,7-Dichlor-3-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

5,7-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,

10 5,7-Dichlor-3,4-bis(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbon-säureethylester,

5,7-Dichlor-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbosäure-ethylester,

15 5,7-Dichlor-4-(3,4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbon-säureethylester,

20 5,7-Dichlor-3-methyl-4-(2,4,5-trimethoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbon-säureethylester,

6-Chlor-4-o-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

25 6-Chlor-4-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

6-Chlor-4-(3-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

30 6-Chlor-4-(4-fluor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,

6-Chlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
5
6-Chlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
6-Chlor-4-(2-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
10
6-Chlor-4-(3-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
6-Chlor-4-(4-brom-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
15
6-Chlor-4-(4-trifluormethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-ethylester,
20
6-Chlor-4-(2-methoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäureethylester,
7,9-Dichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-cyclopenta[c]chinolin-4-carbonsäure-ethylester,
25
1,3-Dichlor-7,10-methano-5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydrophenanthridin-6-carbon-säureethylester,
5,6a,7,11b-Tetrahydro-6*H*-indeno-[2,1-*c*]chinolin-6-carbonsäureethylester
30
10,12-Dichlor-6b,7,8,12b-tetrahydro-8-azabenzo[*j*]fluoranthren-7-carbonsäureethyl-ester,

1,3-Dichlor-5,6,6a,11a-tetrahydro-11-oxa-5-aza-benzo[a]fluoren-6-carbonsäureethyl-ester,

5 1,3-Dichlor-5,6,6a,11a-tetrahydro-11-thia-5-aza-benzo[a]fluoren-6-carbonsäureethyl-ester,

 7,8-Dichlor-4-(2-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

10 6-Cyano-4-(2,3,4-trimethoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

 6,8,9-Trichlor-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-furo[3,2-c]chinolin-4-carbonsäure

15 8-Methoxy-4-(4-methoxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

 5,6,8-Trichlor-4-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

 4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-8-iod-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

25 6-Iod-4-(4-methylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

 4-(4-Ethoxy-3-methoxy-phenyl)-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

30 4-(2-Ethoxy-naphthalen-1-yl)-6-iod-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

8-Chlor-4-(4-propoxyphenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

5 4-(2,4-Dimethoxy-3-methylphenyl)-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

 2-Trifluormethoxy-5,6,6a,7,8,9,10,11,12,12a-decahydro-5-aza-cycloocta[a]naphthalen-6-carbonsäure ethyl ester

10 6-sec-Butyl-4-(6-chlor-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure ethyl ester

 4-Anthracen-9-yl-6-chlor-8-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

15 6-sec-Butyl-4-naphthalen-1-yl-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

 4-(4-Hydroxy-phenyl)-3-methyl-8-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

 8-Chlor-6-fluor-4-naphthalen-2-yl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

20 4-(4-Methoxy-phenyl)-3-methyl-6-phenoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

 6-Chlor-8-fluor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

25 8-Chlor-6-fluor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

 6-Chlor-8-fluor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

30 8-Chlor-6-fluor-4-m-tolyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

4-(4-Brom-phenyl)-6-chlor-8-fluor-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
5
7,8-Dichlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
10
6-Chlor-4-(4-chlor-phenyl)-7-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
15
2-Cyano-5,6a,7,11b-tetrahydro-6H-indeno[2,1-c]chinolin-6-carbonsäureethy ester
4-(2-Chlor-phenyl)-6-cyano-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
15
6-Brom-8-chlor-3-methyl-4-phenyl-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure ethyl ester
20
6-Brom-8-chlor-4-(2,4-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
25
6-Brom-4-(2-bromphenyl)-8-chlor-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
4-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-3-methyl-6-methylsulfanyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
30
6-Cyano-3,4-bis-(4-methoxy-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure
8-Chlor-6-fluor-34-bis-(4-methoxy-phenyl)-1234-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure ethyl ester

4-(4-Benzylxy-3-methoxy-phenyl)-6-tert-butyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure ethyl ester

5

5,7-Dichlor-4-(4-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

10

5,7-Dichlor-4-(3-chlor-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

15

1,3-Dichlor-5,6,6a,7,8,12b-hexahydro-benzo[k]phenanthridine-6-carbonsäure

20

5,7-Dichlor-4-(3,5-dimethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carbonsäure

25

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, insbesondere des Hydrochloridsalzes.

30

22. Verwendung mindestens eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren,

insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von neuropathischem und/oder chronischem Schmerz und/oder zur Behandlung von Migräne.

5

23. Verwendung mindestens eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe.

15

24. Verwendung mindestens eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Epilepsie, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Glaukom, Osteoporose, Ototoxizität, Entzugserscheinungen bei Alkohol- und/oder Drogenmißbrauch, Schlaganfall, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten, Hirnödem, Hypoxie, Anoxie und/oder zur Anxiolyse und/oder Anästhesie.

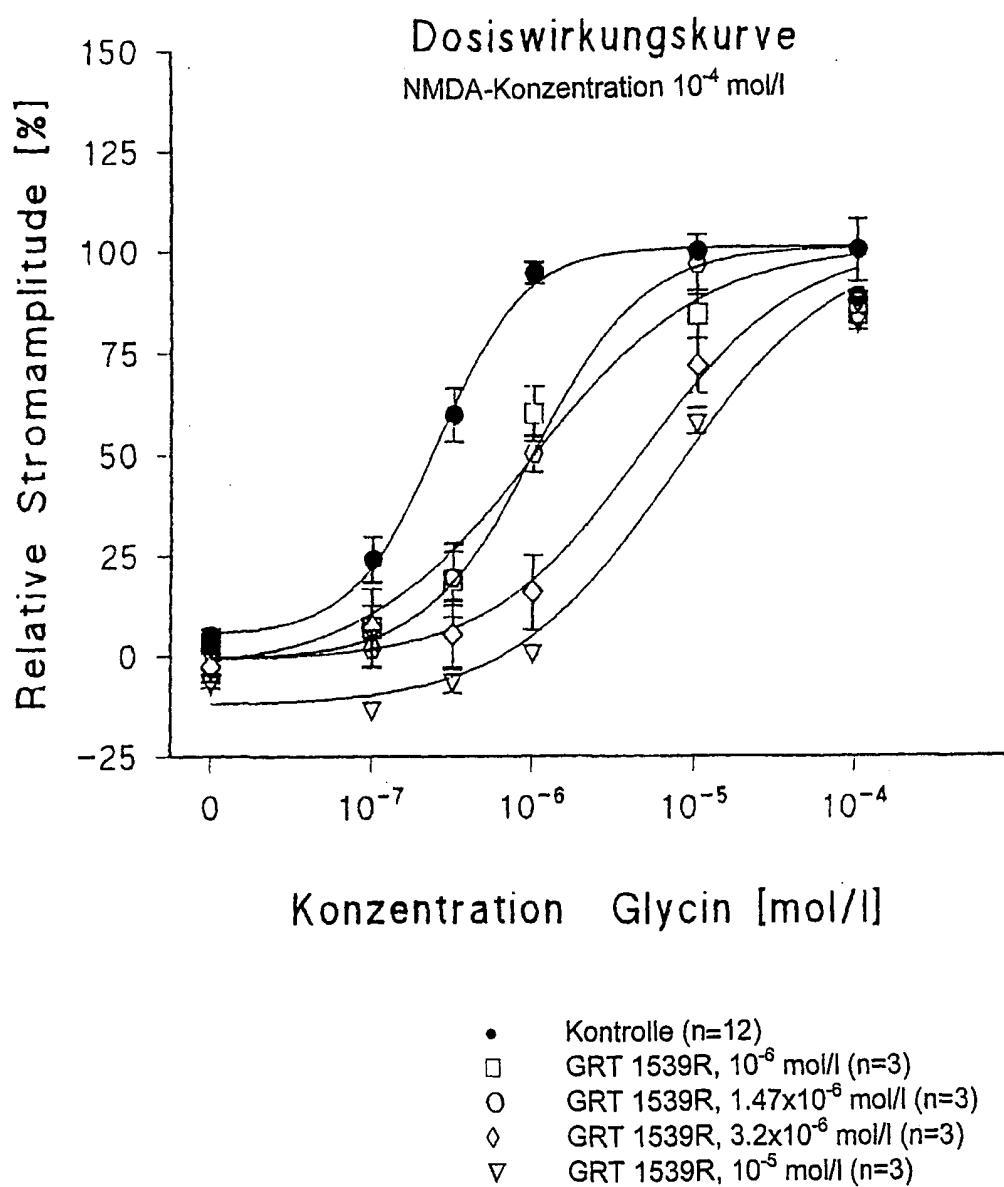
30

25. Verwendung mindestens eines substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers;

ihrer Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Psychosen bedingt durch erhöhten Aminosäurespiegel, AIDS-Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diabetes, cardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten und/oder seelischen Erkrankungen.

1/1

Fig. 1)



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. August 2001 (16.08.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/58875 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 215/48, A61K 31/47, A61P 25/32, C07D 221/16, 221/22, 491/04, 495/04 // (C07D 491/04, 307:00), 221:00) (C07D 495/04, 333:00, 221:00)

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): GRÜNENTHAL GMBH (DE/DE); Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/00588

(72) Erfinder; und

(22) Internationales Anmeldedatum: 19. Januar 2001 (19.01.2001)

(73) Erfinder/Anmelder (nur für US): GERLACH, Matthias (DE/DE); Pfarrgasse 1, 63636 Brachttal (DE). PRZE-WOSNY, Michael (DE/DE); Suermondtplatz 3, 52062 Aachen (DE). ENGLBERGER, Werner (DE/DE); Sonnenweg 1, 52223 Stolberg (DE). REISSMÜLLER, Elke (DE/DE); Astrastrasse 36, 33617 Bielefeld (DE). BLOMS-FUNKE, Petra (DE/DE); Scherberger Strasse 5, 52146 Würselen (DE). MAUL, Corinna (DE/DE); Oppenhoffallee 83-85, 52066 Aachen (DE). JAGUSCH, Utz-Peter (DE/DE); Bismarckstrasse 161, 52066 Aachen (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

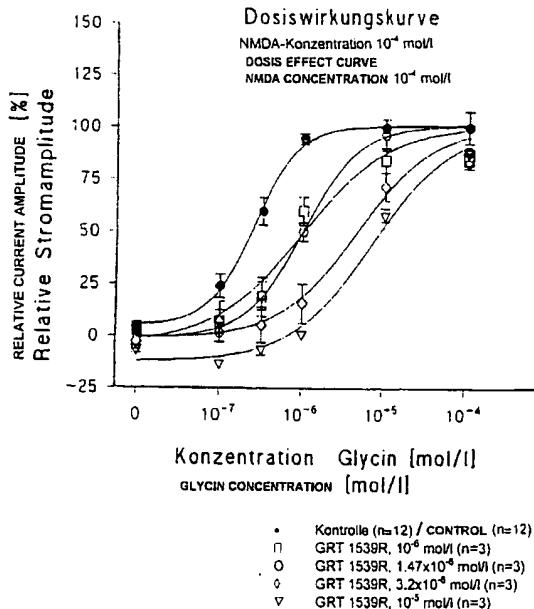
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 05 302.5 7. Februar 2000 (07.02.2000) DE

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Titel: SUBSTITUTED 1,2,3,4- TETRAHYDROQUINOLINE-2-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 1,2,3,4-TETRAHYDROCHINOLIN-2-CARBONSÄUREDERIVATE



WO 01/58875 A3

(57) Abstract: The invention concerns substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-carboxylic acid derivatives, a method for the production of said derivatives, their use in the production of medicaments and medicaments containing said compounds.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivate, sowie Verfahren zu deren Herstellung, deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen.



(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(81) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(88) **Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts:** 24. Januar 2002

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("*Guidance Notes on Codes and Abbreviations*") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte...onal Application No
PCT/EP 01/00588

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D215/48	A61K31/47	A61P25/32	C07D221/16	C07D221/22
C07D491/04	C07D495/04	//(C07D491/04, 307:00, 221:00), (C07D495/04, 333:00, 221:00)		

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>BORRIONE E. ET AL.: "Synthesis and cycloaddition reactions of ethyl glyoxylate imines. Synthesis of substituted furo'3,2-c!quinolines and 7H-indeno'2,1-c!quinolines" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 25, no. 1831, 1988, pages 1831-1835, XP000670083 PROVO, UT, US ISSN: 0022-152X cited in the application page 1832, Formula 6, 7 page 1834, Formula 9</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-6, 9-11,14, 25

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 October 2001

Date of mailing of the international search report

08/10/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoepfner, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte... onal Application No.
PCT/EP 01/00588

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>BORRIONE, E. ET AL.: "Diastereofacial selectivity in the cycloaddition of chiral glyoxylateimines to cyclopentadiene and indene. Synthesis of optically active tetrahydroquinolines"</p> <p>JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1., vol. 12, no. 9, 1989, pages 2245-2250, XP000926476</p> <p>CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH., GB ISSN: 1472-7781 cited in the application Seite 2245, Abschnitte "Preparation and Characterization of the Reagents" und "Addition to Cyclopentadiene and Indene" page 2245, Formula 1a-1c page 2246, Formula 4 ---</p>	1-6, 9-11,14, 25
X	<p>R. W. CARLING ET AL.: "2-Carboxytetrahydroquinolines. Conformational and stereochemical requirements for antagonism of the glycine site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor"</p> <p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 35, no. 11, 1992, pages 1942-1953, XP001002472</p> <p>AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623 cited in the application page 1942, Abstract page 1942, Introduction page 1948, Formula 8, 9, 11-18 ---</p>	1-6, 9-11,14, 25
X	<p>EP 0 386 839 A (MERCK SHARP & DOHME) 12 September 1990 (1990-09-12) cited in the application page 2, Formula 1 page 2, line 1 - line 7 ---</p>	1-5, 7-11,13, 23-25
X	<p>WO 99 64411 A (FABIO ROMANO DI ;GLAXO WELLCOME SPA (IT)) 16 December 1999 (1999-12-16) page 1, line 3 - line 15 page 2, Formula 1 page 4, line 13 - line 18 page 6, Formula page 7-10, list the unique Compound page 10, line 16 -page 11, line 4 -----</p>	1-5, 7-11,13, 23-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

 International Application No
 PCT/EP 01/00588

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 0386839	A	12-09-1990	AT AU CA DE DE EP JP NO PT US ZA	147732 T 5114490 A 2011686 A1 69029668 D1 69029668 T2 0386839 A2 3034969 A 901082 A 93362 A 5231102 A 9001706 A		15-02-1997 13-09-1990 08-09-1990 27-02-1997 07-08-1997 12-09-1990 14-02-1991 10-09-1990 07-11-1990 27-07-1993 27-02-1991
WO 9964411	A	16-12-1999	AU BR CN WO EP NO	4509299 A 9911145 A 1311785 T 9964411 A1 1086093 A1 20006227 A		30-12-1999 06-03-2001 05-09-2001 16-12-1999 28-03-2001 08-02-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/00588

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D215/48 A61K31/47 A61P25/32 C07D221/16 C07D221/22
 C07D491/04 C07D495/04 //C07D491/04, 307:00, 221:00),
 (C07D495/04, 333:00, 221:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>BORRIONE E. ET AL.: "Synthesis and cycloaddition reactions of ethyl glyoxylate imines. Synthesis of substituted furo'3,2-c!quinolines and 7H-indeno'2,1-c!quinolines" <i>JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY</i>, Bd. 25, Nr. 1831, 1988, Seiten 1831-1835, XP000670083</p> <p>PROVO, UT, US ISSN: 0022-152X in der Anmeldung erwähnt Seite 1832, Formeln 6, 7 Seite 1834, Formel 9</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	<p>1-6, 9-11, 14, 25</p>

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

*& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. Oktober 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

08/10/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hoepfner, W

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/00588

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BORRIONE, E. ET AL.: "Diastereofacial selectivity in the cycloaddition of chiral glyoxylateimines to cyclopentadiene and indene. Synthesis of optically active tetrahydroquinolines" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1., Bd. 12, Nr. 9, 1989, Seiten 2245-2250, XP000926476 CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH., GB ISSN: 1472-7781 in der Anmeldung erwähnt Seite 2245, Abschnitte "Preparation and Characterization of the Reagents" und "Addition to Cyclopentadiene and Indene" Seite 2245, Formeln 1a-1c Seite 2246, Formeln 4 ---	1-6, 9-11,14, 25
X	R. W. CARLING ET AL.: "2-Carboxytetrahydroquinolines. Conformational and stereochemical requirements for antagonism of the glycine site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., Bd. 35, Nr. 11, 1992, Seiten 1942-1953, XP001002472 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623 in der Anmeldung erwähnt Seite 1942, Zusammenfassung Seite 1942, Einführung Seite 1948, Formeln 8, 9, 11-18 ---	1-6, 9-11,14, 25
X	EP 0 386 839 A (MERCK SHARP & DOHME) 12. September 1990 (1990-09-12) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Formel 1 Seite 2, Zeile 1 - Zeile 7 ---	1-5, 7-11,13, 23-25
X	WO 99 64411 A (FABIO ROMANO DI ;GLAXO WELLCOME SPA (IT)) 16. Dezember 1999 (1999-12-16) Seite 1, Zeile 3 - Zeile 15 Seite 2, Formel 1 Seite 4, Zeile 13 - Zeile 18 Seite 6, Formeln Seiten 7-10, Liste der Einzelverbindungen Seite 10, Zeile 16 -Seite 11, Zeile 4 -----	1-5, 7-11,13, 23-25

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/00588

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0386839	A	12-09-1990	AT AU CA DE DE EP JP NO PT US ZA	147732 T 5114490 A 2011686 A1 69029668 D1 69029668 T2 0386839 A2 3034969 A 901082 A 93362 A 5231102 A 9001706 A		15-02-1997 13-09-1990 08-09-1990 27-02-1997 07-08-1997 12-09-1990 14-02-1991 10-09-1990 07-11-1990 27-07-1993 27-02-1991
WO 9964411	A	16-12-1999	AU BR CN WO EP NO	4509299 A 9911145 A 1311785 T 9964411 A1 1086093 A1 20006227 A		30-12-1999 06-03-2001 05-09-2001 16-12-1999 28-03-2001 08-02-2001